

THESES

présentées à la

FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour obtenir

le titre de DOCTEUR D'UNIVERSITE

par

Michèle MAILLET

Sujet de la 1ère Thèse :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OXO-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE,
SOURCE DE DERIVES D'INTERET BIOLOGIQUE.

Sujet de la 2ème Thèse (propositions données par la Faculté) :

DEGRADATION MICROBIOLOGIQUE
DES COMPOSES AROMATIQUES

Soutenues: le 12 Décembre 1969 devant la Commission composée de :

MM. Henri NORMANT	Président
Jean RIGAUDY	Examineur
Guy RIO	—
Michel SY	Invité

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESES

présentées à la

FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour obtenir

le titre de DOCTEUR D'UNIVERSITE

par

Michèle MAILLET

Sujet de la 1ère Thèse :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OXO-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE,
SOURCE DE DERIVES D'INTERET BIOLOGIQUE.**

Sujet de la 2ème Thèse (propositions données par la Faculté) :

**DEGRADATION MICROBIOLOGIQUE
DES COMPOSES AROMATIQUES**

Soutenues: le 12 Décembre 1969 devant la Commission composée de :

MM. Henri NORMANT	Président
Jean RIGAUDY	Examineur
Guy RIO	—
Michel SY	Invité



UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

PROFESSEURS

Le Doyen M. ZAMANSKY

GRASSE	T Evolution des êtres organisés	CAGNIARD	T Géophysique appliquée
PREVOST	T Chimie organique	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
WYART	T Minéralogie & cristallographie	CUVILLIER	T Micropaléontologie
TEISSIER	T Zoologie	TRILLAT	Microscopie & diffraction élec- tronique
AUGER	T Physique quantique & relativité	WIEMANN	T Chimie organique & structurale
MONNIER	T Physiologie générale	VASSY	T Physique de l'atmosphère
PIVETEAU	T Paléontologie	DESTOUCHES	T Théorie physique
ROCARD	T Physique E, N, S.	AMIEL	T Chimie générale
CARTAN	T Mathématiques E, N, S.	J. P. MATHIEU	T Physique optique
LAFFITTE	T Chimie générale	COUTEAUX	T Cytologie
N.....	T Géométrie supérieure	CHOQUET	T Théorie des fonctions & topologie
COULOMB	T Physique du globe	FELDMANN	T Biologie végétale marine
CHRETIEN	T Chimie minérale	JOST	T Physiologie comparée
BOCQUET	T Zoologie	FORTET	T Calcul des probabilités & physique mathématiques
KASTLER	T Physique E, N, S.	SCHWARTZ	T Calcul différentiel & intégral
EPHRUSSI	T Génétique	HOUARD	T Physiologie végétale
GAUTHERET	T Biologie végétale CPEM	MALAVARD	T Aviation (technique aéronau- tique)
LUCAS R.	Recherches physiques	BRELOT	T Analyse supérieure
THOMAS A. T.	T Biologie	EICHHORN	T Botanique
MORAND	T Physique enseignement	BENARD	T Chimie appliquée
SOLEILLET	T Physique CPEM	DUGUE	T Statistique mathématique
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides	SOULAIRAC	T Psychophysiologie
DRACH	T Biologie maritime	ULRICH	T Physiologie végétale appliquée
QUENEY	T Météorologie & dynamique de l'atmosphère	KIRRMANN	T Théories chimiques
GALLIEN	T Embryologie	CHADEFAUD	T Botanique
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutrition
THELLIER	T Physique du Globe	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie
PONCIN	T Mécanique générale	DEVILLERS	T Anatomie comparée
DUBREIL	T Arithmétique & Théorie des nombres	EHRESMANN	T Topologie algébrique

FRANÇON	T Physique SPCN	ROLLET	T Chimie minérale
GLANGEAUD	T Géographie physique, géologie dynamique	Mlle JOSIEN	T Chimie SPCN
GODEMENT	T Mathématiques MGP	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique & théorie des groupes
PISOT	T Technique mathématiques de la physique	GERMAIN	T Mécan. Théo. des fluides
ROCH	T Géologie	LUCAS G.	T Géologie
SCHATZMANN	T Astrophysique	ALLARD	T Chimie physique
TERMIER	T Géologie générale	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	BRICARD	T Météorologie
LENNUIER	T Physique M. G. P.	Mme ALBE-FESSARD	T Psycho-physiologie
ROUTHIER	T Géologie appliquée	M. JULIA	T Etude des molécules naturelles complexes
Mme TONNELAT	T Physique théorique	MAGAT	T Physico-chimie des rayonnements
DIXMIER	T Mathématiques M. P. C.	MONOD	T Chimie du métabolisme
SOUCHAY	T Chimie générale	BRUN	T Mécanique des fluides I
AIGRAIN	T Electrotechnique	Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation)
BRUSSET	T Chimie systématique	Mme LELONG	T Mathématiques II E. N. S.
LEVY	T Physique théorique des hautes énergies	BELLAIR	T Géologie S. P. C. N.
Mme CHAIX	T Chimie biologique	BOUSSIÈRES	T Radiochimie
Mme HUREL PY	T Biologie végétale CPEM	Mme COUTURE	T Thermodynamique & mécanique
PANNETIER	T Chimie générale I	FRANC	Biologie animale CPEM
NORMANT	T Synthèse organique	SCHNELL	T Botanique tropicale
YVON	T Théories physiques	STOLKOWSKI	T Physiologie générale
COTTE	T Physique électricité	ACHER	T Chimie biologique
DUBOIS J. E.	T Chimie organique physique	BAUDOIN	T Biologie animale CPEM
LAMOTTE	T Zoologie E. N. S.	BEAUMONT	Biologie animale SPCN
OLMER	T Energétique générale	BLAMONT	Géophysique ionosphère
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	BOUREAU	T Botanique
BARCHEWITZ	T Chimie physique	CURIE D.	Physique MGP
BROSSEL	T Physique atomique	DURAND DELGA	T Géologie
BUSER	T Physiologie comparée	HELLER	T Physiologie végétale
CAMUS	T Physiologie végétale	TORTRAT	T Calcul des probabilités
CURIEN	T Minéralogie & cristallographie	CAILLEUX	T Géologie SPCN
POSSOMPES	T Zoologie	MAGNAN	T Physique électricité
PULLMANN	T Chimie quantique	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire
TEILLAC	T Physique nucléaire & radio-activité	Mme CHOQUET BRUHAT	T Mécanique analytique et mécanique céleste
VILLE	T Econométrie	Mlle VEIL	T Physiologie générale
FREYMANN	T Recherches physiques		

IWOFF	T Microbiologie	PANIGEL	Biologie générale
SIESTRUNCK	T Mécan. Phys. & expérimentale	RAVIER	T Pétrographie
CABANNES	T Mécanique théorique	MOREL F.	T Physiologie comparée
CAIRE	T Géographie physique & géologie dynamique	ROSEAU	T Mécanique théorique des fluides
COMOLET	T Mécanique des fluides	ROUBINE	T Electronique E, S, E.
DELLOUE	T Physique de l'exosphère	SILBER	T Chimie CPEM
HOUILLON	T Biologie animale	UEBERSFELD	T Electronique
OLIVIER	T Anthropologie	THIRY	T Mécanique céleste
SAMUEL	T Mathématiques (ENS Jeunes filles)	ABELES	T Physique SPCN
DE POSSEL	T Analyse numérique	AMAT	T Thermodynamique
CHARLOT	T Chimie analytique	BALKANSKI	Physique M, P, C.
CHATELET	T Chimie CPEM	LE CORRE	T Electricité
MATTIER	T Physique SPCN	NATAF	T Physique nucléaire & radio-activité
AUBOUIN	T Géologie	ECHALIER	Biologie animale CPEM
Mme BENOIT-GUEUTAL	T Physique nucléaire & radioactivité	BARRAUD	T Physique CPEM
BOUGIS	Biologie végétale marine Villefranche s/mer	DARS	Géologie structurale & appliquée
RIGAUDY	T Chimie SPCN	CAMEFORT	Botanique (agrégation)
COLLONGUES	T Chimie appliquée	VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle
DUBERT	Biochimie	SIGWALT	Chimie SPCN
NOZIERES	T Physique fondamentale	BLAQUIERE	Automatique
CADIOT	Chimie organique	BARUCH	Physique propédeutique
IVANOFF	T Océanographie physique	ARNOUS	T Physique théorique
FRANCOIS	Zoologie	SLONINSKI	Génétique
TALBOT	Génie chimique	MALLIAVIN	T Mathématiques propédeutique
Mme NOUGAREDE	Botanique	GAUDEMAR	Chimie propédeutique
BRUHAT	T Mathématiques MPC	BROUSSE	T Mécanique théorique
FOURNET	Electricité générale	ROSCH	T Astronomie
DEHEUVELS	T Mathématiques propédeutique	GUY	T Physique expérimentale
FURON	T Géologie SPCN	LAZARD	T Mathématiques MPC
Mme GANS	T Génétique	MOREL P.	Physique MPC
GENEVES	Biologie végétale CPEM	ARSAC	Programmation
HUPE	T Pétrographie	LEFEBVRE	T Chimie MPC
HOLLANDE	T Biologie générale	BOK	Physique fondamentale
LIONS	T Analyse numérique	CHAPEVILLE	Biochimie
MAITTE	T Chimie organique	BENOIT	Physique CPEM
NICOLAS	Géologie appliquée	RIO	Chimie CPEM
		JAUZEIN	Géologie ENS

PREVOST G.	Biologie cellulaire	AUTHIER	Minéralogie & cristallographie
FAVARD P.	Biologie animale CPEM	BONNEFILLE	Electrotechnique
Mme CHARNIAUX-COTTON	Evolution des êtres organisés	Mme PUISEUX DAO	Biologie végétale
Mlle FICINI	Chimie CPEM	BERGER	T Géométrie supérieure
LEQUEUX	Astronomie	Mlle LIBERMANN	T Mathématiques
COHEN TANNODJI	Physique atomique	DEDONDER	T Biologie cellulaire
HERVE	T Mathématiques	DUFOUR	T Electronique I, U, T.
Mme PECKER-WIMEL	T Astrophysique	SCHAAL	Chimie CPEM
TAVERNIER	Physique PC	BAUCHOT	Anatomie comparée
DURAND Michel	Biologie animale SPCN	LANCE	BV CPEM
PASCAUD	Physiologie	GIRAUD	Botanique E, N, S.
Mme PETIT	Biologie animale CPEM	HULIN	Physique P C
CAGNAC	Electricité	VIGIER	Génétique
FALK-VAIRANT	Physique nucléaire	GUERN	Biologie végétale
KRASNER	T Mathématiques	SLODZIAN	Physique CPEM
BENZECRI	T Statistiques	LACOMBE	Logique mathématique
VINH MAU	Physique M, G, P.	TAVLITZKI	Biologie cellulaire
DUQUESNES	Physique CPEM	ARVIEU	Physique CPEM
SCHUTZENBERGER	T Programmation	TAXI	B. A. CPEM
TREMILLON	Chimie MPC	COLLENOT	B. A. CPEM
FAYARD	Chimie MPC	BASSELIER	Chimie propédeutique
BUVET	Chimie CPEM	BADOUAL	Electronique I, U, T.

LE SECRETAIRE GENERAL

R. POUILLAIN

A mes Parents.

A ma Famille.

A Monsieur Henri NORMANT

Membre de l'Institut

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le Jury de cette Thèse.

A Monsieur Jean RIGAUDY

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

Qui a accepté de patronner cette Thèse
et qui m'a prodigué ses conseils
pour l'aboutissement de ce travail.

En hommage de respectueuse gratitude.

A Monsieur Guy RIO

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

Qui a accepté de juger ce travail et
d'en être le rapporteur auprès de la
Commission d'Examen.

A Monsieur Michel SY

Qui m'a confié le sujet de ce travail,
m'a guidé au long de mes recherches
et m'a permis de mener à bien cette
thèse.

En témoignage de ma très profonde
gratitude et de mon respectueux attachement.

Nos recherches ont été effectuées au Laboratoire de Synthèse Organique dans le cadre des Services de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Nous remercions Monsieur le Professeur A. CHARTON, Directeur de l'E. N. V.

Nous remercions l'Institut National de la Recherche Agronomique qui nous a donné les moyens d'effectuer ce travail en nous accordant une bourse pendant quatre ans. Que Monsieur J. BUSTARRET, Directeur de l'I. N. R. A. et Monsieur P. MORNET, Inspecteur Général de la Recherche Agronomique, soient assurés de notre attachement.

Nous remercions également le Centre National de la Recherche Scientifique pour les moyens qui sont mis à notre disposition au Laboratoire.

Une bourse nous a été accordée en 1969 par la Ligue Nationale contre le Cancer. Nous en remercions cet Organisme ainsi que son Président, Monsieur A. LACASSAGNE.

Puissent tous nos camarades de Laboratoire trouver ici l'expression de notre amicale sympathie.

L'étude spectrographique infrarouge a été effectuée par Madame A. MATHIEU qui dirige le Laboratoire de Spectroscopie du Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium. Nous l'en remercions très vivement.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été faits dans le service de Monsieur le Professeur J. RIGAUDY par Madame S. COMBRISON ainsi qu'au Centre de Recherches Péchiney Saint-Gobain d'Aubervilliers par Monsieur Cl. MORDINI (Monsieur X. THIESSE, Directeur du Centre). Nous les remercions pour l'interprétation qu'ils nous en ont donnée.

Les analyses centésimales ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C. N. R. S. de THIAIS. Nous en remercions le Directeur Monsieur R. LEVY ainsi que Madame J. DREYFUS.

Les composés que nous avons synthétisés ont été essayés :

- comme anticancérigènes et antileucémiques dans les Services de Monsieur le Professeur G. MATHE par le Docteur M. HAYAT et Mademoiselle E. CHENU à l'Institut de Cancérologie et d'Immuno-génétique (I. C. I.) à Villejuif.
- comme antiviraux, tests sur le Poliovirus dans les Services de Monsieur le Professeur A. LWOFF par Madame J. PAGES à l'Institut Pasteur.

Tests sur la fièvre aphteuse par Monsieur et Madame L. DHENNIN au Laboratoire Central de Contrôle et de Recherches du Ministère de l'Agriculture à Alfort.

- comme antibactériens par Monsieur le Professeur Ch. PILET (microbiologie) et Monsieur le Professeur P. GORET (maladies contagieuses) à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- comme nutritifs par Monsieur le Professeur R. FERRANDO (alimentation et nutrition) à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- comme anticoccidiens par Messieurs J. AYCARDI et P. YVORE (station de Pathologie Aviaire, Centre de Recherches Vétérinaires et Zootechniques à Nouzilly (I. N. R. A.).

Nous les remercions d'avoir effectué ces essais.

INTRODUCTION

L'intérêt des composés contenant un cycle thiophénique comme agents à activité biologique éventuelle s'inscrit dans le large contexte des idées inhérentes à différentes théories :

- théorie de réceptivité de l'action des médicaments ;
- théorie de l'antagonisme biologique ;
- concept de l'isostérisme biologique.

Ces trois concepts représentent les approches modernes à l'important problème de la découverte d'une corrélation entre structure chimique et activité biologique. Eu égard au grand nombre des variables composant les systèmes biologiques, il est pratiquement impossible d'établir une relation directe entre deux de ces variables telles que structure chimique et action biologique sans apporter des variations simultanées dans les différents facteurs tels que solubilité, coefficient de partage, champs électriques, pH acide ou basique, mécanisme de désintoxication dans l'organisme, etc...

La littérature indique une grande similitude entre les propriétés physiques et chimiques du benzène, de la pyridine, du furanne, du pyrrole et du thiophène ; il semblerait donc logique que les analogues thiophéniques des composés biologiquement actifs contenant un cycle benzénique, pyridinique, furannique ou pyrrolique possédassent les mêmes propriétés.

La similitude dans les propriétés de ces noyaux aromatiques comportant chacun 6 électrons π a été étudiée par extension du concept d'isostérisme (1), développé par ERLÉNMEYER (2), BRIEDMAN (3) et autres (4).

*
* *

La détermination des propriétés biologiques du thiophène et des homologues à noyau benzo $\overline{[b]}$ thiophénique et dibenzo-thiophénique a été limitée par le fait de leur faible solubilité dans les milieux aqueux. Ils apparaissent, en général, posséder des propriétés semblables à celles du benzène et du naphthalène, mais leur toxicité est supérieure.

La détermination de leurs propriétés biologiques a commencé dès que le thiophène ou les cycles simples contenant du thiophène purent être synthétisés à l'échelle industrielle.

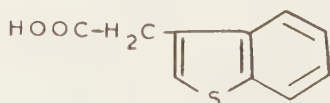
Le métabolisme du thiophène chez le chien a été étudié pour la première fois en 1886 par HEFFTER (5). Des études ultérieures furent entreprises par CHRISTOMANOS (6) puis par BACKERT (7) qui montrèrent une augmentation du soufre dans le sang mais aucune élévation des ions sulfates. Il n'y a également pas augmentation des sulfates dans les urines et une partie du thiophène est éliminée sous forme d'éthanethiol.

Le thiophène exerce son action toxique d'une manière prédominante sur le système nerveux et cause de grands préjudices histologiques dans le cervelet (8). Il produit des convulsions, fait baisser la pression sanguine et entraîne la mort (9).

AUOUSSEAU (10) en 1958 décrit les applications thérapeutiques de dérivés du thiophène comme bactériostatiques, insecticides, anthelminthiques et une application nouvelle dans le traitement des affections de la peau (11).

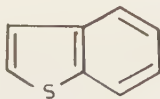
En 1959, MARTIN SMITH et REID (12) dans un important article mentionnent tous les composés thiophéniques doués d'activité biologique connus à ce jour.

Nous nous limiterons à décrire certains dérivés benzo $\overline{[b]}$ thiophéniques, tel l'acide benzo $\overline{[b]}$ thiényl acétique-3 (I) qui possède pour les plantes une activité semblable à celle de son isostère pyrrolique (acide indoleacétique) (13).



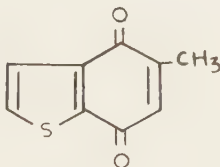
(I)

Le benzo $\overline{[b]}$ thiophène (II) lui-même, est particulièrement actif comme insecticide sous forme gazeuse. Mais il ne possède que de faibles propriétés fongostatiques vis-à-vis des "rubber-tree maily rot fungus mycelia" (14). Ce composé est excrété dans l'urine, chez les lapins, sous forme d'acide benzo $\overline{[b]}$ thiényl glucuronique (15).



(II)

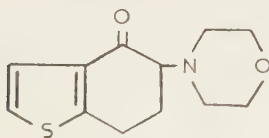
La méthyl-5 benzo $\overline{[b]}$ thiophène dione-4, 7 (III), analogue de la ménadione ou vitamine K 4 possède une activité antihémorragique.



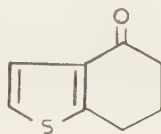
(III)

Des dérivés du thionaphténoindole furent synthétisés pour leur similitude structurale avec celle des phénothiazines, et effectivement ces molécules possèdent une activité antihistaminique (16).

Récemment, deux brevets sont parus sur des dérivés alkylamino et morpholino (IV) en position 5 de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) (17, 18), dérivés possédant des propriétés analgésiques et hypotensives.

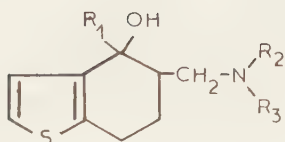


(IV)

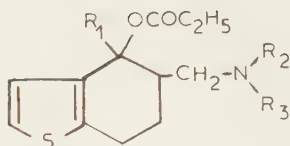


(V)

Une publication de LE BLEVEC et Al. (19) indique que des alcools tertiaires (VI) en position 5 du même composé (V) ont des propriétés antitussives et que leurs esters (VII) possèdent des propriétés spasmolytiques.

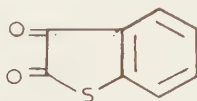


(VI)



(VII)

Des dérivés d'intérêt biologique ayant été synthétisés dans notre laboratoire, et en particulier des dérivés de la benzo $\overline{[b]}$ thiophène dione-2, 3 (VIII) (20), il nous a semblé intéressant d'étudier la réactivité et les propriétés biologiques de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) et de ses dérivés.



(VIII)



L'exposé de ce travail se fera dans l'ordre suivant :

- Dans le premier chapitre, nous décrirons la synthèse de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène et de ses dérivés sur la fonction cétone.
- Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude des réactions de GRIGNARD sur l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène et à une nouvelle méthode de préparation d'éthyl-2 biphényles.
- L'étude du méthylène en α de la fonction cétone fera l'objet du troisième chapitre.
- Nous terminerons par l'étude biologique des différents composés synthétisés.

INDICATIONS GENERALES

Les spectres I. R. ont été effectués sur un spectrophotomètre Perkin Elmer modèle 225.

Les spectres U. V. ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 137 UV.

Les spectres R. M. N. ont été effectués avec un AEIRS2 et un Varian A 60, les déplacements chimiques étant exprimés en ppm, le signal du tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence.

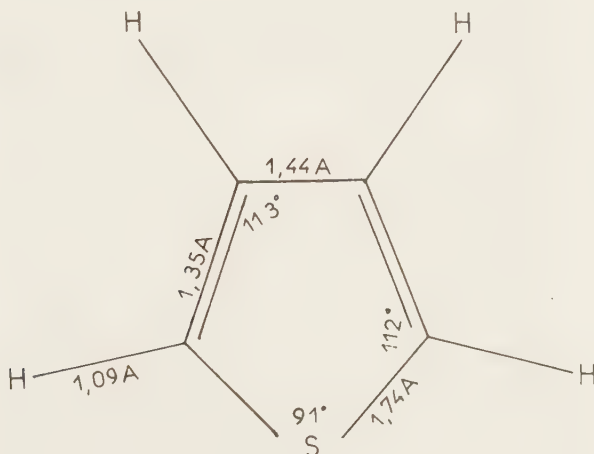
(s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = massif).

Les points de fusion sont pris sur bloc Maquenne.

CHAPITRE I

PREPARATION DE L'OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIOPHENE ET ETUDE DE SES DERIVES

La structure plane du noyau thiophénique est acceptée par tous les auteurs. L'étude géométrique établie par SCHOMAKER et PAULING (21) à partir des études de diffusion des électrons, montre un diagramme tel que celui-ci:



Les distances de valence et les angles sont semblables à ceux du cyclopentadiène, du furanne et du pyrrole avec comme seule exception le fait que l'angle C-S-C est d'environ 10° plus petit que les angles C-O-C et C-N-C.

Ainsi ; l'angle C-S-C est de 91°
 l'angle S-C-C est de 112°
 l'angle C-C-C est de 113°

La représentation spatiale du thiophène montre que la molécule est différente de celle que nous avons coutume d'écrire.

Lors de nos travaux, nous avons synthétisé l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) dont la configuration spatiale est reproduite ci-après :

Les prévisions théoriques qui découlent des calculs d'indice de valence libre effectués par DAUDEL (23) en 1948 montrent, dans le cas de molécules polaires, que l'attaque doit commencer :

- a - là où la charge est la plus négative si le réactif est un ion positif ;
- b - là où la charge est la plus positive si le réactif est un ion négatif ;
- c - là où l'indice de valence libre est le plus grand si le réactif est un radical libre.

Par ailleurs, charge, indice de valence libre et indice de liaison peuvent intervenir dans les réactions mettant en jeu une autre molécule neutre, c'est-à-dire qui n'est ni ion, ni radical. Les indices de valence libre du thiophène sont pour le sommet α 1,09 et pour le sommet β 1,05.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de HARTOUGH (22) qui a montré que l'alcoylation du thiophène, sous l'action de chlorures d'acides ou anhydrides d'acides en présence de différents catalyseurs se fait en position 2 du cycle.

Ainsi, à partir du thiophène et de l'anhydride succinique dans le nitrobenzène en présence de chlorure d'aluminium, nous obtenons l'acide γ -oxo (thiényl-2) butyrique (IX), qui est réduit en acide γ -(thiényl-2) butyrique (X), puis cyclisé en oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V).

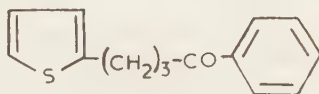
Cette synthèse fut décrite pour la première fois en 1935 par FIESER et KENNELLY (24). Elle a été reprise par d'autres auteurs avec quelques modifications.



CAGNIANT (25) a obtenu l'acide γ -(thiényl-2) butyrique (X) par condensation du thiophène et du chlorure d'ester succinique dans le sulfure de carbone à 0°.

La réduction a été effectuée par ces mêmes auteurs (24, 25) par réaction de CLEMMENSEN MARTIN à 25°, alors que BUUHOI et LECHARTIER (26, 34) emploient la réaction de WOLFF-KISHNER modifiée par HUANG MINLON. Nous n'avons pas obtenu le rendement annoncé, aussi avons-nous réduit l'acide (IX) par une méthode que OURISSON (27) applique à des dérivés stéroïdiques, qui est la réaction de WOLFF-KISHNER modifiée par BARTON (28). C'est-à-dire que nous l'effectuons avec du sodium et de l'hydrazine anhydre dans le diéthylèneglycol avec un rendement de 80 % (il reste dans le ballon de distillation un résidu indistillable).

La cyclisation se fait à partir du chlorure de l'acide (XI) dans le sulfure de carbone avec, comme catalyseur, le chlorure stannique anhydre. Si la cyclisation est faite dans le benzène en présence de chlorure d'aluminium, on obtient à côté de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V), de la (thiényl-2)-4 butyrophénone (XII) comme l'a déjà démontré CAGNIANT (25).



(XII)

L'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) a été caractérisé par son oxime (XIII) et sa thiosemicarbazone (XIV).

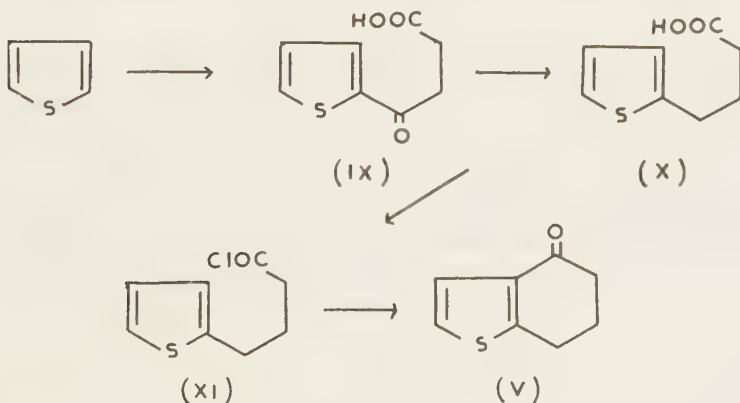
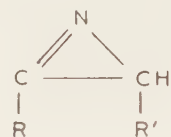


TABLEAU I

NEBER (29) a montré qu'il est possible de fixer un groupement NH_2 sur le carbone situé en α d'un carbonyle. Cette réaction comprend deux stades :

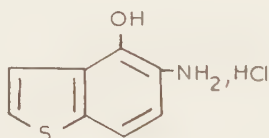
- a - saponification alcaline d'un ester p-toluène sulfonique d'oxime conduisant à une aziridine.



- b - hydrolyse par un acide dilué qui conduit au dérivé aminé.

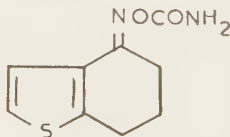
Nous avons appliqué cette méthode à la cétone (V) ce qui aurait dû nous donner le chlorhydrate d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 amino-5 benzo $\underline{[b]}$ thiophène. Mais d'après les spectres I. R. et R. M. N. où nous ne trouvons au total que 8 protons dont un énolique, nous pensons obtenir le chlorhydrate d'hydroxy-4 amino-5 benzo $\underline{[b]}$ thiophène (XV). Il y a donc déshydrogénation lors de cette réaction.

Pour ce faire, le p-toluènesulfonate d'hydroxyimino-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\underline{[b]}$ thiophène (XVI) a été synthétisé par condensation de l'oxime (XIII) avec le chlorure de l'acide p-toluènesulfonique en présence de potasse. Ce composé (XVI) est saponifié par agitation dans le benzène avec l'éthylate de sodium puis hydrolysé avec une solution d'HCl 2N pour donner le composé aminé (XV).



(XV)

Les carbamates étant connus comme possédant des propriétés sédatives et hypnotiques, nous avons synthétisé le carbamate de l'oxime (XVII) par réaction de l'oxime (XIII) avec le cyanate de potassium dans l'acide trifluoroacétique et le chloroforme selon LOEV (30) qui, lui, prépara le carbamate de la cyclohexanone-oxime.



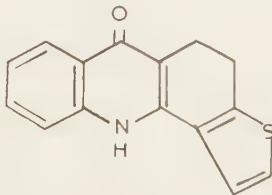
(XVII)

L'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) a également été condensé avec l'hydrazide anthranilique et l'hydrazide isonicotinique ce qui nous a conduits respectivement au N' (tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiénylidène-4) anthranilohydrazide (XVIII) et au N' (tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiénylidène-4) isonicotinohydrazide (XIX).

Le composé cétonique (V) avec le chlorhydrate d'aminoguanidine obtenu à partir de son bicarbonate par addition d'HCl, donne le chlorhydrate de (tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiénylidène-4) amino-1 guanidine (XX). Ce chlorhydrate dissous dans l'eau avec quelques gouttes de soude aqueuse libère le (tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiénylidène-4) amino-1 guanidine (XXI). Ces composés ont été testés sur le poliovirus et font l'objet d'un brevet de médicament (31).

Nous avons également synthétisé le thiéno $\overline{[2, 3-a]}$ carbazole (XXII) qui est obtenu par déshydrogénation du thiéno $\overline{[2, 3-a]}$ dihydro-4, 5 carbazole (XXIII), lui-même préparé par condensation et cyclisation de la cétone (V) avec la phénylhydrazine.

Par chauffage à 220° de la cétone (V) et de l'acide anthranilique selon la méthode de TIEDTKE (32), on obtient le thiéno $\overline{[2, 3-c]}$ dihydro-10, 11 acridone-9 (XXIV).



(XXIV)

COPE et AL. (33) ont décrit une technique à partir de la cyclohexanone pour obtenir l'acétonitrile-1 cyclohexène. Nous avons appliqué cette méthode à l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) en condensant l'acide cyanoacétique dans le benzène et en chassant l'azéotrope formé au fur et à mesure, puis en decarboxylant l'acide benzo $\overline{[b]}$ thiénylidène cyanoacétique (XXVa) obtenu. Nous n'avons pas obtenu le cyanométhyl-4 dihydro-6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène mais son isomère le cyanométhylène-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (XXVb) comme le démontrent les R.M.N. (CH_2 en 5 à 1,72 ppm et CH à 5,15 ppm).

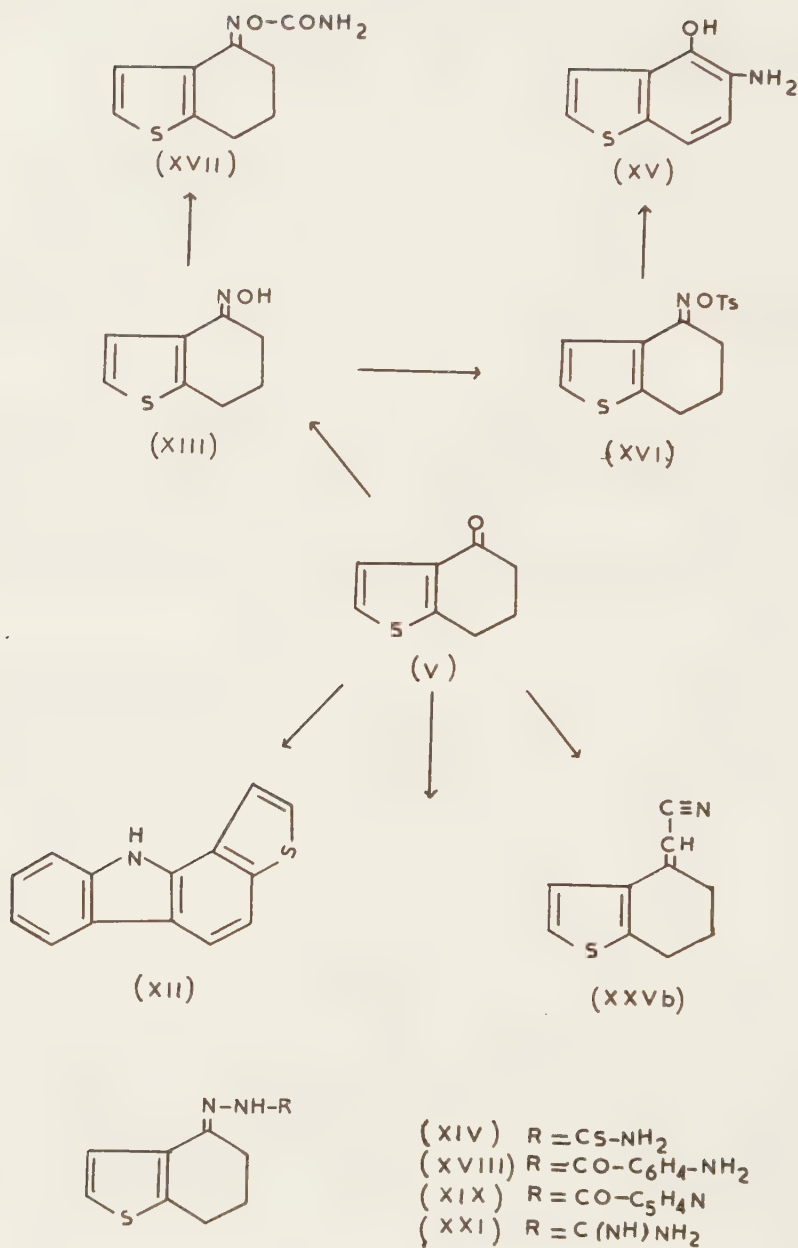


TABLEAU II

PARTIE EXPERIMENTALE

ACIDE γ -OXO (THIENYL-2) BUTYRIQUE (IX)

Dans un ballon de 4 l à trois tubulures muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on introduit 168 g. (2 moles) de thiophène sec, 1500 cm³ de nitrobenzène séché sur chlorure de calcium et 200 g. (2 moles) d'anhydride succinique. On refroidit à 0° par un bain de glace + sel, ajoute par petites fractions, sans dépasser 5°, 320 g. de chlorure d'aluminium pulvérisé. La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 16 h., puis décomposée sur glace + HCl. Le nitrobenzène est entraîné à la vapeur d'eau. On verse sur glace, essore et dissout dans une solution de soude puis précipite avec HCl. Cristallise du benzène. F = 119-120°.

ACIDE γ -(THIENYL-2) BUTYRIQUE (X)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on verse 2 000 cm³ de diéthylèneglycol et 40 g. de sodium en lamelles, chauffe jusqu'à dissolution, laisse un peu refroidir et ajoute 360 cm³ d'hydrazine anhydre puis 200 g. (1,1 mole) d'acide γ -oxo (thiényl-2) butyrique (IX). Le mélange est porté à ébullition 72 h. On verse sur glace et acidifie par addition d'HCl, extrait au chloroforme, distille. Eb₂₀ = 178°. Rdt = 80 %. n_D¹⁶ = 1,5330.

FIESER et KENNELY (24) indiquent	Eb _{1,5} = 130-134°	F = 13,5-15°
CAGNIANT (25)	Eb ₁₄ = 164°	n _D ²⁰ = 1,5321
LECHARTIER (34)	Eb ₁₂ = 165°	n _D ¹⁸ = 1,5338

CHLORURE DE L'ACIDE γ -(THIENYL-2) BUTYRIQUE (XI)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on met 170 g. (1 mole) d'acide γ -(thiényl-2)butyrique (X) dissous dans 1 500 cm³ d'éther éthylique séché sur sodium et 142,8 g. (1,2 mole) de chlorure de thionyle. On chauffe au bain-marie 2 h., chasse l'éther, puis

le chlorure de thionyle en excès sous vide. On distille. $Eb_{24} = 158^{\circ}$.
Rdt = 85 %.

FIESER et KENNELLY (24) indiquent $Eb_2 = 104-110^{\circ}$

LECHARTIER (34) $Eb_{11} = 130^{\circ}$

OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b]THIOPHENE (V)

313,2 g. de chlorure stannique anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution refroidie à 0° de 188,5 g. du chlorure de l'acide (XI) dissous dans 1 000 cm³ de sulfure de carbone. On porte à reflux 2 h., verse sur glace + HCl, extrait au chloroforme et distille. $Eb_{18} = 160^{\circ}$. Cristallise en microcristaux incolores de l'éther de pétrole. F. = 38° .

FIESER et KENNELLY (24) indiquent $Eb_2 = 104-110^{\circ}$ F = $35,5-37^{\circ}$

LECHARTIER (34) $Eb_{13} = 138-140^{\circ}$ F = 38°

SPECTRE I. R. : bande CO 1665 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. (CCl_4) : 4 protons (CH_2 6 et 7)	2,40 ppm (m)
2 protons (CH_2 5)	2,98 ppm (t)
2 protons (thiophène)	6,97 ppm (q)

THIOSEMICARBAZONE (XIV)

Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores.
F = 181° .

ANALYSE : $C_9H_{11}N_3S_2$	: Calc. % :	C 48,00	H 4,88	N 18,66
	Tr.	: 47,88	4,95	18,56

OXIME (XIII)

Cristallise de l'éthanol + eau en microcristaux incolores. F = 129° .

KLOETZEL et Coll. (35) indiquent F = $128-129^{\circ}$.

p-TOLUENESULFONATE D'HYDROXYIMINO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE (XVI)

A un mélange de 10 g. d'oxime (XIII) dans 120 cm³ d'acétone et 11,4 g. de chlorure de l'acide p-toluène sulfonique à 5°, on ajoute en agitant 3 g. de potasse dans 30 cm³ d'eau, la température ne devant pas dépasser 10°. On agite 3 h. et verse sur glace. Le produit est essoré. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores brillants. F = 136°. Rdt = 60 %.

ANALYSE : C₁₅H₁₅NO₃S₂ : Calc. % : C 56,07 H 4,67 N 4,36
Tr. : 55,89 4,75 4,29

CHLORHYDRATE D'HYDROXY-4 AMINO-5 BENZO [b] THIOPHENE (XV)

Une solution de 729 mg. de potassium dans 12 cm³ de benzène et 3 cm³ d'éthanol est ajoutée à une solution de 6,6 g. de p-toluènesulfonate d'hydroxyimino-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (XVI) dans 240 cm³ de benzène et 300 cm³ d'éthanol. On agite 24 h. à température ambiante, évapore, dissout dans l'éther, lave à l'eau et verse dans une solution refroidie d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est évaporée à sec. Cristallise du mélange éthanol-éther en microcristaux crème. F = 280°. Rdt = 20 %.

ANALYSE : C₈H₈NOSCl : Calc. % : C 47,64 H 3,97 N 6,94
Tr. : 46,81 4,43 7,45

SPECTRE R. M. N. (DMSO) : 8 protons autour de 8,75 ppm (m).

CARBAMATE DE L'OXIME (XVII)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à air, on met 8 g. d'oxime (XIII), 6,5 g. de cyanate de potassium, 11,4 g. d'acide trifluoroacétique et 75 cm³ de chloroforme. On agite 18 h. à 30°, essore et concentre sous vide. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 141°.

ANALYSE : C₉H₁₀N₂O₂S : Calc. % : C 51,42 H 4,74 N 13,33
Tr. : 51,38 5,02 12,91

SPECTRE R. M. N. (CCl₄) : 2 protons (CH₂ 5) 1,95 ppm (t)
4 protons (CH₂ 6 et 7) 2,80 ppm (q)
2 protons (NH₂) 7,18 ppm (s)
2 protons (thiophène) 7,52 ppm (q)

N'(TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIENYLIDENE-4) ISONI-
COTINOHYDRAZIDE (XIX)

On chauffe pendant 2 h. un mélange de 15,2 g. (0,1 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V), 200 cm³ d'éthanol et 13,7 g. (0,1 mole) d'hydrazide de l'acide isonicotinique. On essore. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 183°. Rdt = 80 %.

ANALYSE : C₁₄H₁₃N₃OS : Calc. % : C 61,99 H 4,79 N 15,49
Tr. : 61,45 4,87 15,51

N'(TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIENYLIDENE-4) AN-
THRANILOHYDRAZIDE (XVIII)

15,2 g. (0,1 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) dissous dans l'éthanol et 15,1 g. d'hydrazide an-thranilique sont chauffés pendant 2 h. On essore. Cristallise de l'éthanol en paillettes brillantes incolores. F = 163°. Rdt = 78 %.

ANALYSE : C₁₅H₁₅N₃OS : Calc. % : C 63,15 H 5,26 N 14,73
Tr. : 62,95 5,48 14,75

CHLORHYDRATE DE (TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIE-
NYLIDENE-4) AMINO-1 GUANIDINE (XX)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit 15,2 g. d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) dissous dans l'éthanol et 14 g. de bicarbonate d'aminoguanidine. On ajoute par petites fractions 50 cm³ d'HCl, chauffe 2 h., essore. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 238°. Rdt = 81 %.

ANALYSE : C₉H₁₃N₄SCl : Calc. % : C 44,17 H 5,31 N 22,90
Tr. : 43,89 5,15 23,08

(TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIENYLIDENE-4) AMINO-1
GUANIDINE (XXI)

On dissout le chlorhydrate (XX) dans l'eau puis on ajoute une solution de soude à 10 %. Essore. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 211°. Rdt = 90 %.

ANALYSE : C₉H₁₂N₄S : Calc. % : C 51,92 H 5,76 N 26,92
Tr. : 52,14 5,60 27,08

THIENO [2, 3-a] DIHYDRO-5, 6 CARBAZOLE (XXIII)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on met 15,2 g. (0,1 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b]thiophène (V) dans 35 cm³ d'acide acétique. On porte à reflux et ajoute en 1/2 h. 10,8 g. (0,1 mole) de phénylhydrazine. On chauffe 1 h. laisse refroidir, essore, lave à l'eau et à l'alcool. Cristallise de l'éthanol en microcristaux crème. F = 216°. Rdt = 65 %.

ANALYSE : C₁₄H₁₁NS : Calc. % : C 74,66 H 4,88 N 6,22
Tr. : 74,50 4,97 6,03

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NH 3380 et 3420 cm⁻¹
4 sommets 737 cm⁻¹

THIENO [2, 3-a] CARBAZOLE (XXII)

Il est obtenu par chauffage avec le soufre du composé précédent (XXIII). Cristallise du mélange éthanol + eau en microcristaux crème. F = 166°.

ANALYSE : C₁₄H₉NS : Calc. % : C 75,33 H 4,03 N 6,27
Tr. : 75,80 4,23 5,83

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NH 3 420 cm⁻¹
2 sommets 790 cm⁻¹
4 sommets 730 cm⁻¹
benzéniques 1600 et 1 480 cm⁻¹

THIENO [2, 3-c] DIHYDRO-10, 11 CARBAZOLE (XXIV)

Un mélange de 1,52 g. (0,01 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b]thiophène (V) et 1,37 g. d'acide anthranilique est chauffé à 120° pendant 1/2 h. puis à 220° jusqu'à cessation du dégagement d'eau. Après refroidissement on ajoute de l'éthanol, essore. Cristallise de l'acide acétique en microcristaux blanc jaunâtre. F > 350°.

ANALYSE : C₁₅H₁₀NOS : Calc. % : C 71,42 H 3,94 N 3,96
Tr. : 71,42 3,82 3,68

ACIDE BENZO $\overline{\text{b}}$ THIENYLIDENE CYANOACETIQUE (XXVa)

167,2 g. (1,1 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{\text{b}}$ thiophène (V), 85 g. (1 mole) d'acide cyanoacétique, 3 g. d'acétate d'ammonium et 75 cm³ de benzène sec sont chauffés sur bain d'huile à 60-65° en éliminant l'azéotrope formé. Le benzène est chassé sous vide. Cristallise du benzène en microcristaux crème. F = 212°. Rdt = 55 %.

ANALYSE : C₁₁H₉NO₂S : Calc. % : C 60,27 H 4,10 N 6,39
Tr. : 60,19 4,24 6,38

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes
CN 2 205 cm⁻¹
OH 3 080 cm⁻¹
CO 1 678 cm⁻¹

CYANOMETHYLENE-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{\text{b}}$ THIOPHE-NE (XXVb)

Il est obtenu par décarboxylation de l'acide (XXVa) à 180° sous une pression de 45 mm. de mercure. On distille Eb₂₈ = 208°. Cristallise de l'éther de pétrole + éthanol en microcristaux incolores. F = 81°. Rdt = 60 %.

ANALYSE : C₁₀H₉NS : Calc. % : C 68,57 H 5,14 N 8,00
Tr. : 68,45 5,33 8,01

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CN 2 200 cm⁻¹
C=C 815 et 802 cm⁻¹

SPECTRE R. M. N. (CDCl₃) : 2 protons (CH₂ 5) 1,72 ppm (q)
4 protons (CH₂ 6 et 7) 2,60 ppm (m)
1 proton (CH) 5,40 ppm (t)
2 protons (thiophène) 7,00 ppm (d)

CHAPITRE II

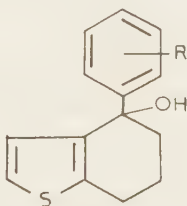
REACTIONS DE GRIGNARD

NOUVELLE SYNTHÈSE D'ETHYL-2 BIPHENYLES

Dans ce chapitre, nous traiterons d'abord des réactions de GRIGNARD sur l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\left[\begin{smallmatrix} b \\ \hline \end{smallmatrix} \right]$ thio-phène (V).

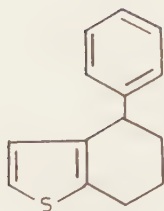
Nous avons préparé différents halogénures d'alcoyl-phénylmagnésium à partir de bromobenzène, de bromo-2 toluène, de bromo-4 toluène et de bromo-4 fluorobenzène. Nous les avons fait réagir sur la cétone (V).

Lors de la décomposition de la masse réactionnelle, si nous utilisons une solution saturée de chlorure d'ammonium, nous obtenons les dérivés hydroxylés correspondants (XXVI) qui présentent une tache en chromatographie en couche mince. Mais ils se déshydratent rapidement à l'air (Tableau III).

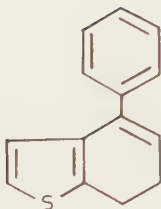


(XXVI)

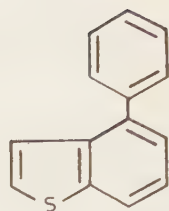
Si nous décomposons avec une solution d'acide chlorhydrique, la chromatographie fait apparaître l'existence de trois produits. Le spectre de R. M. N. de ce mélange nous indique que ce sont le dérivé tétrahydrogéné (XXVII), le dérivé dihydrogéné (XXVIII) et le dérivé benzo $\left[\begin{smallmatrix} b \\ \hline \end{smallmatrix} \right]$ thiophénique (XXIX). Nous n'avons pu séparer les différents constituants de ce mélange.



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

Ce mélange est dû à une autoxydation et à une dismutation.

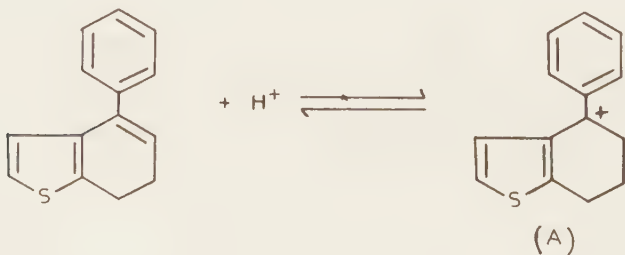
L'autoxydation est l'oxydation par l'oxygène moléculaire au voisinage de la température et de la pression ordinaire.

La dismutation implique un échange d'hydrogène entre deux molécules identiques dont l'une réductrice joue le rôle de "donneur" et l'autre oxydante, le rôle "d'accepteur". Des cas de dismutation ont été étudiés par de nombreux auteurs (36 à 49).

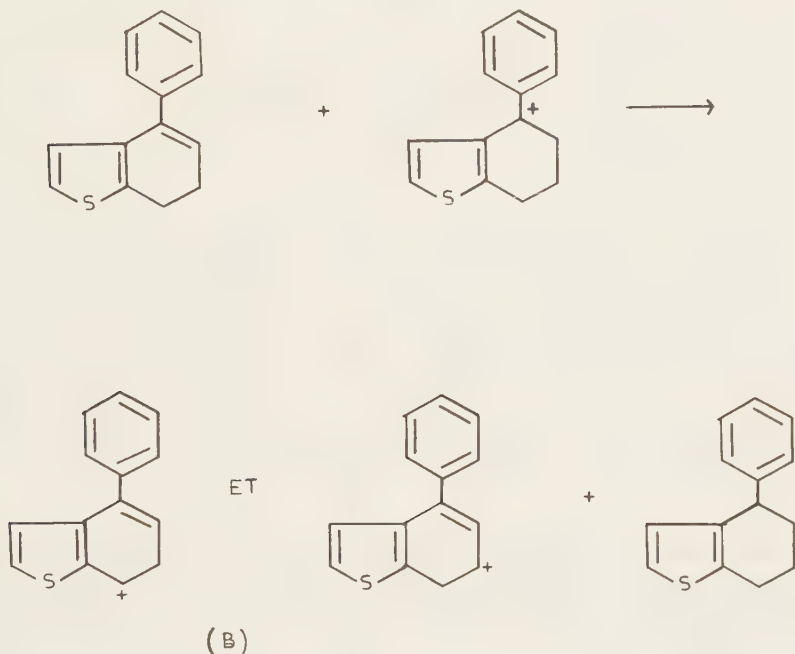
Le phénomène s'effectue en milieu acide par l'intermédiaire d'un transfert d'ion hydrure entre une molécule réductrice, possédant un hydrogène labile, libérable avec sa paire d'électrons, et un carbocation accepteur. Celui-ci est formé préalablement soit par l'attaque d'un proton du milieu sur un système nucléophile d'une autre molécule (en général une liaison multiple), soit par scission hétérolytique de cette autre molécule.

Il semble donc qu'on puisse admettre le mécanisme suivant pour la dismutation du phénylbenzo [b]thiophène en milieu acide :

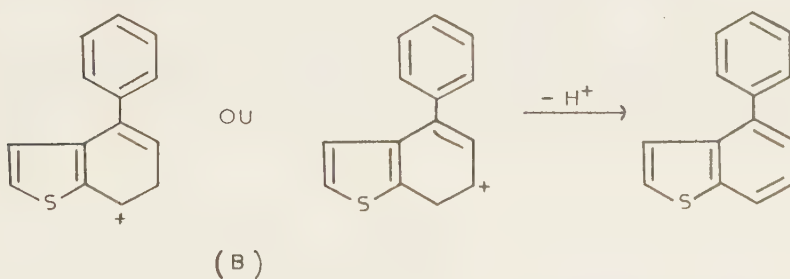
1°) attaque d'un proton sur la double liaison styrylique avec formation d'un carbocation (A).



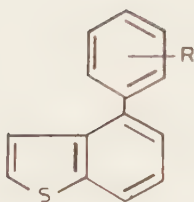
2°) transfert d'un ion hydrure à partir du C 6 ou C 7 au profit du carbocation (A). Formation du tétrahydro-4, 5, 6, 7 phényl-4 benzo $\underline{[b]}$ thiophène et d'un nouveau carbocation (B).



3°) perte d'un proton à partir du carbocation (B) avec formation du dérivé phényl-4 benzo $\underline{[b]}$ thiophénique.



Les dérivés hydroxylés (XXVI) ont été déshydrogénés par chauffage avec du soufre et conduisent aux alcoylphényl-4 benzo $\underline{[b]}$ thiophènes (XXX) correspondants. Leur pureté étant confirmée par R. M. N. (les protons thiophéniques et aromatiques sont couplés autour de 7,00 ppm) et par U. V. (Tableaux IV et V).



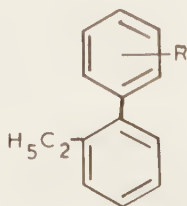
(XXX)

La première hydrogénation désulfurante d'un composé organique par le nickel de RANEY a été effectuée par BOUGAULT (51) en 1940. Cette réaction a été très employée pour la synthèse de nouveaux composés ou pour en déterminer leur structure. Une classification en a été faite par PETTIT et van TAMELEN (52).

Nous avons soumis ces alcoylphényl-4 benzo [$\overline{b}$] thiophènes (XXX) à l'action du nickel RANEY dans l'éthanol en présence d'ammoniaque, ce qui conduit à la formation d'éthyl-2 biphényles (XXXI).

L'hydrogénation désulfurante du (p-fluorophényl)-4 benzo- $\overline{b}$ thiophène (XXXII) aurait dû conduire à l'éthyl-2 fluoro-4' biphényle (XXXIII) mais les analyses centésimales et le spectre de R. M. N. montrent que ce dérivé est défluoré et donne l'éthyl-2 biphényle (XXXIV).

Cette méthode peut conduire à différents éthyl-2 alcoyl-biphényles dont la synthèse est difficile par d'autres voies. En effet, à part l'éthyl-2 biphényle (XXXIV) qui a été préparé pour la première fois en 1941 par alcoylation du biphényle avec des sulfates d'alcoyls par réaction de FRIEDEL et CRAFTS (53), nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature du méthyl-4' (XXXV) et du méthyl-2' (XXXVI) éthyl-2 biphényles. La structure de ces composés a été confirmée par R. M. N. (Tableau VI).



(XXXI)

PARTIE EXPERIMENTALE

TECHNIQUES GENERALES -

ALCOYLPHENYL-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENES (XXVI)

Dans un ballon à 3 tubulures muni d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique et d'une ampoule à brome on met 12 g. de magnésium en tournures et 1 500 cm³ d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte 0,5 mole d'alcoylbromobenzène. Lorsque le magnésien est formé, on ajoute goutte à goutte en refroidissant 0,5 mole d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (V) dissous dans l'éther. On agite en chauffant 2 h., décompose avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther. Le solvant est évaporé.

ALCOYLPHENYL-4 BENZO [b] THIOPHENES (XXX)

On les obtient par chauffage des dérivés hydroxylés (XXVI) à 160° avec du soufre, extraction au chloroforme et distillation.

ALCOYLBIPHENYLES (XXXI)

A une solution agitée et refroidie par un bain de glace-sel, de 600 g. de soude et 2 250 cm³ d'eau distillée, on ajoute par petites fractions sans dépasser 50°, 450 g. d'alliage nickel-aluminium. Après addition totale, on agite 1 h., filtre et lave avec de l'eau distillée jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

A 50 g. de ce nickel activé, on ajoute 50 cm³ d'eau distillée, 40 cm³ d'ammoniaque à 20 % d = 0,92 et 0,05 mole d'alcoylphényl-4 benzo [b] thiophènes. On agite 4 h. à 65-70°, ajoute 10 cm³ d'ammoniaque et chauffe 4 h. La solution est essorée à chaud et extraite au chloroforme. On distille.

(ALCOYL-PHENYL)-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENES

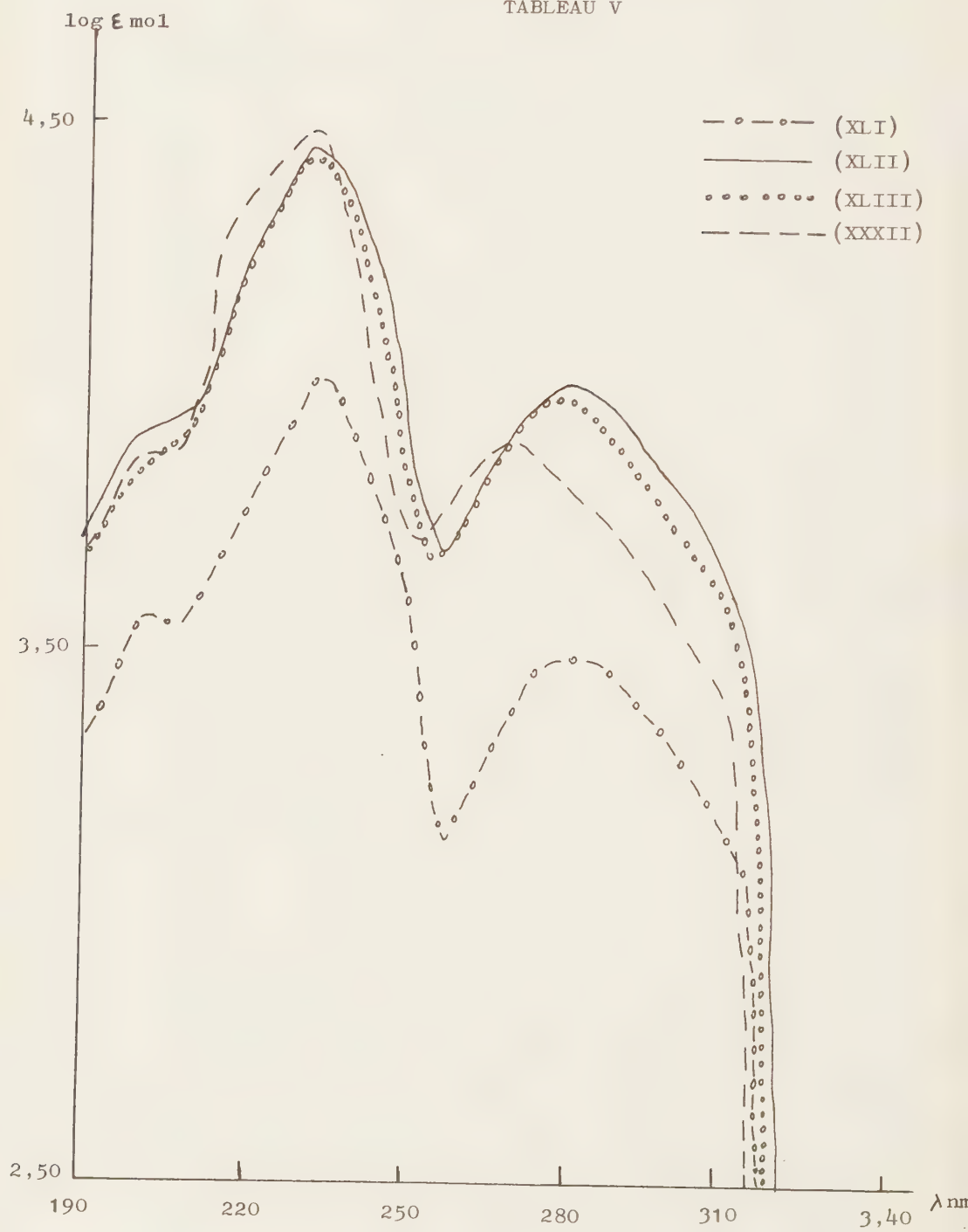
PRODUITS	F° C	SOLVANTS DE CRIST.	FORMULES BRUTES	ANALYSES Calc. % Tr.		
				C	H	S
PHENYL-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE (XXXVII)	67°	hexane				
(METHYL-4 PHENYL)-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE (XXXVIII)	28°	hexane	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ S	73,77 73,98	6,55 6,32	13,11 12,95
(METHYL-2 PHENYL)-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE (XXXIX)	98°	hexane	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ S	73,77 74,02	6,55 6,20	13,11 13,04
(FLUORO-4 PHENYL)-4 HYDROXY-4 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO [b] THIOPHENE (XL)	73°	hexane	C ₁₄ H ₁₃ FOS	67,74 67,58	5,24 4,95	12,90 13,25

PRODUITS	F ou n_D SOLVANTS	R. M. N. ($CDCl_3$)	FORMULES BRUTES	ANALYSES Calc. % Tr. C H
PHENYL-4 BENZO [b] THIOPHENE (XLI)	48° éthanol (35) F = 48° Eb ₁₅ = 192°	protons aromatiques et thiophéniques couplés autour de 7,40 ppm (m)		
(METHYL-4 PHENYL)-4 BENZO [b] THIOPHENE (XLII)	75° éthanol Eb ₂₀ = 200°	protons aromatiques et thiophéniques couplés autour de 7,40 ppm (m) protons CH_3 2,35 ppm (s)	$C_{15}H_{12}S$	80,35 5,35 80,25 5,54
(METHYL-2 PHENYL)-4 BENZO [b] THIOPHENE (XLIII)	$n_D^{26} = 1,6592$ Eb ₂₅ = 202°	protons aromatiques et thiophéniques couplés autour de 7,45 ppm (m) protons CH_3 2,10 ppm (s)	$C_{15}H_{12}S$	80,35 5,35 80,68 5,12
(FLUORO-4 PHENYL)-4 BENZO [b] THIOPHENE (XXXII)	84° éthanol Eb ₂₀ = 220°	protons aromatiques et thiophéniques couplés autour de 7,30 ppm (m)	$C_{14}H_9FS$	73,69 3,95 73,45 3,98

TABLEAU IV

SPECTRES ULTRAVIOLETS

TABLEAU V



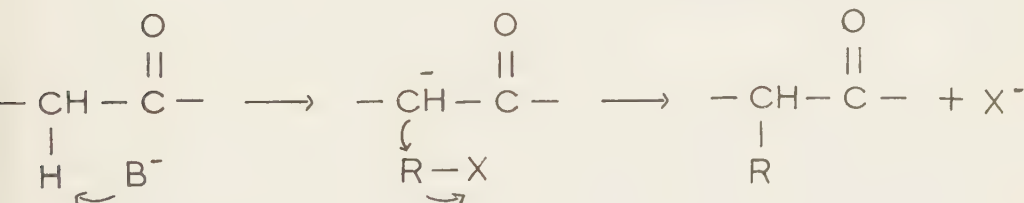
PRODUITS	Eb n_D	R. M. N.	FORMULES BRUTES	ANALYSES Calc. % Tr. C H
ETHYL-2 BIPHENYLE (XXXIV)	Eb ₁₀ = 140-141° n_D^{19} = 1,5850	9 protons aromatiques { ^m _t } 3 protons CH ₃ 2 protons CH ₂	7,25 ppm 1,10 ppm 2,50 ppm	
ETHYL-2 METHYL-4' BIPHENYLE (XXXV)	Eb ₁₅ = 163-165° n_D^{19} = 1,5760	8 protons aromatiques { ^m _t } 3 protons CH ₃ 3 protons CH ₃ 2 protons CH ₂	7,20 ppm 1,00 ppm 2,00 ppm 2,30 ppm	91,83 8,15 91,38 7,98
ETHYL-2 METHYL-2' BIPHENYLE (XXXVI)	Eb ₂₀ = 145-150° n_D^{14} = 1,5700	8 protons aromatiques { ^m _t } 3 protons CH ₃ 3 protons CH ₃ 2 protons CH ₂	7,20 ppm 1,00 ppm 2,30 ppm 2,60 ppm	91,83 8,15 92,05 8,34

TABLEAU VI

CHAPITRE III

REACTIONS EN α DE LA FONCTION CETONE

Dans ce chapitre, nous étudierons la réactivité du carbone en α du carbonyle. Ce carbone activé peut réagir sous forme émol ou par l'ion émolate. Cet ion pouvant se former sous l'action des bases fortes (amidure de sodium, alcoolates alcalins tertiaires). L'ion émolate réagit sous forme carbanion (54). Il rend possible les alcoylations des cétones en α .



A - ESTERIFICATION

En 1967, GUYOT (55) selon une méthode préconisée par MENTZER (56) a synthétisé de nouvelles xanthes.

Cette technique consiste en la condensation d'un ester β cétonique hydroaromatique et d'un phénol puis aromatisation. Nous avons donc appliqué cette méthode pour obtenir des thiénoxanthes.

WISLICENUS (57) a été le premier à décrire une méthode pour fixer un radical éthoxalyle en β d'une cétone par un alcoolate alcalin au sein d'un solvant neutre. Nous avons condensé l'oxalate d'éthyle sur l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{\text{b}}$ thiophène (V) en présence d'éthylate de sodium selon la technique décrite par SNYDER (58) pour la cyclohexanone. On obtient l'oxo-4 éthoxalyle-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{\text{b}}$ thiophène (XLIV) qui se présente sous sa forme émolique comme le confirment les R.M.N. (OH autour de 8,50 ppm).

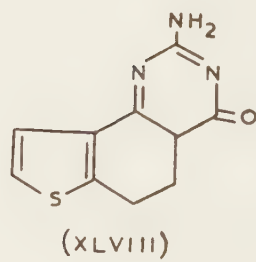
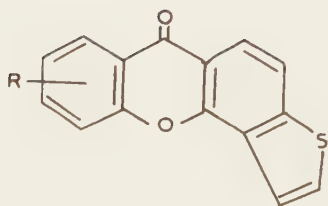
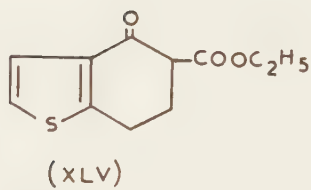
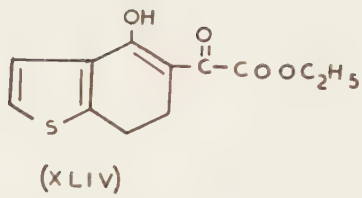
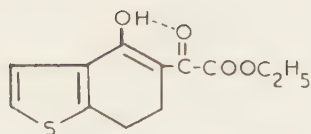
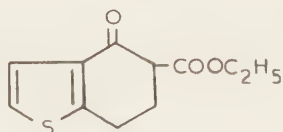


TABLEAU VII



(XLIV)

La décarbonylation thermique de ce composé (XLIV) s'effectue en présence d'une trace de fer et conduit à l'ester éthylique de l'acide oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiényl carboxylique-5 (XLV) dans lequel on ne trouve plus de proton énolique. A côté de ce produit, nous obtenons de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V). Ce mélange est séparé par chromatographie en phase gazeuse sur colonne en inox (chromosorb P à 20 % de SE 30).



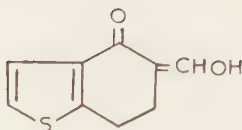
(XLV)

Les thiénoxanthones ont été synthétisées à partir de phloroglucinol et de résorcinol avec l'ester (XLV) puis aromatisation dans l'oxyde de phényle par le charbon palladié. Ce sont la dihydroxy-6, 8 thiéno $\overline{[2, 3-c]}$ xanthone (XLVI) et l'hydroxy-6 thiéno $\overline{[2, 3-c]}$ xanthone (XLVII).

L'ester (XLV) nous a également permis de synthétiser un dérivé pyrimidinique : amino-2 oxo-4 4aH dihydro-5, 6 benzo $\overline{[b]}$ thiéno $\overline{[4, 5-e]}$ pyrimidine (XLVIII) par condensation avec le chlorhydrate de guanidine. Cette structure a été vérifiée par R. M. N. (CH_2 6 et 7 2,80 ppm ; CH 3,30 ppm ; NH_2 6,70 ppm).

B - FORMYLATION

La formylation de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) effectuée à froid selon la technique qu'employèrent JOHNSON et POSVIC (59) pour formyler la cyclohexanone, avec le formiate d'éthyle sous l'action du sodium au sein de l'éther anhydre a conduit au dérivé hydroxyméthylénique : oxo-4 hydroxyméthylène-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (XLIX) qui présente une bande CO (cycle) à 1655 cm^{-1} aux I. R.



(XLIX)

Si nous condensons la thiosemicarbazide et la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur le composé (XLIX), nous obtenons d'après les analyses centésimales un dérivé monosubstitué. Le spectre I. R. montre que la réaction s'effectue sur la fonction aldéhyde ; en effet, pour la monothiosemicarbazone (L) nous retrouvons la bande CO à $1\,656\text{ cm}^{-1}$ et pour la dinitro-2, 4 phénylhydrazone (LI) la bande CO à $1\,670\text{ cm}^{-1}$.

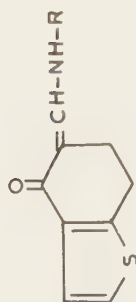
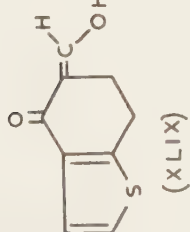
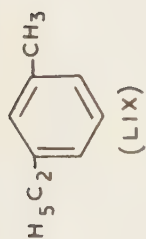
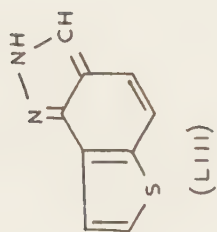
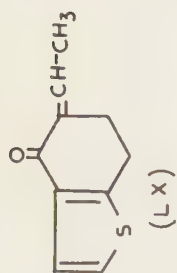
Lors de la condensation avec l'hydrazine, il se produit une cyclisation donnant le dihydro-4, 5 2H thiéno [2, 3-g] indazole (LII) qui, déshydrogéné conduit au 2H thiéno [2, 3-g] indazole (LIII) (proton NH à 12,30 ppm).

Nous avons aussi condensé cet aldéhyde (XLIX) avec le chlorhydrate d'aminoguanidine et l'hydrazide isonicotinique. Ces réactions ne se font que sur la fonction aldéhyde et conduisent respectivement au chlorhydrate d'(oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiénylidène-5) méthylamino-1 guanidine (LV) et au N' [oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiénylidène-5) méthyl] isonicotinohydrazide (LVI).

La réduction du composé hydroxyméthylénique (XLIX) par la méthode de CLEMMENSEN (60) donne le méthyl-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LVII) qui a été déshydrogéné et désulfuré par l'alliage de RANEY. Le méthyl-5 benzo [b] thiophène (LVIII) et le m-éthyl toluène (LIX) obtenus ont les mêmes constantes physiques que celles décrites dans la littérature (61, 62).

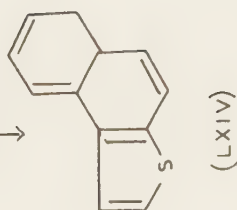
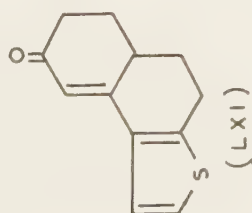
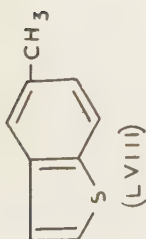
Il est possible d'effectuer une réaction de GRIGNARD avec le bromure de méthylmagnésium à -10° selon la technique de DREINING (63) pour obtenir l'oxo-4 éthylidène-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LX) qui, aux spectres I. R. a bien la bande CO à $1\,667\text{ cm}^{-1}$, caractéristique du CO cyclique.

Enfin, la réaction de MICHAEL (64), c'est-à-dire la condensation de la méthylvinylcétone en présence de diéthylamine donne l'oxo-2 hexahydro-2, 3, 4, 5, 6, 4a thiéno [2, 3-h] naphtalène (LXI) caractérisé par sa thiosemicarbazone. Ce composé réduit par WOLFF-KISHNER modifiée par HUANG-MINLON (65) et déshydrogéné donne le thiéno [2, 3-h] naphtalène (LXIV) qui est identique au composé déjà préparé à partir du naphtalène-2 thiol (66) ou par réduction,



(LV) $R = \text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$
 (L) $R = \text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$
 (LVI) $R = \text{NH}-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$

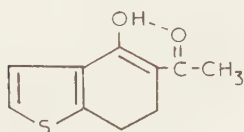
TABLEAU VIII



cyclisation et déshydrogénation de l'acide benzo $\overline{[b]}$ thiényl butyrique (67).

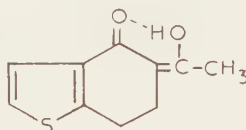
C - ACETYLATION

Il est également possible d'effectuer une acétylation en α du carbonyle soit à l'aide de catalyseurs acides (chlorure de zinc, trifluorure de bore ou complexes comprenant du trifluorure de bore) soit en condensant l'acétate d'éthyle en présence d'amidure de sodium. C'est cette dernière méthode que nous avons employée, au sein de l'éther anhydre pour préparer l'oxo-4 acétyl-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (LXV) qui se présente sous ses deux formes énoliques (a et b) comme le démontrent les R. M. N. (OH autour de 15, 20 ppm).



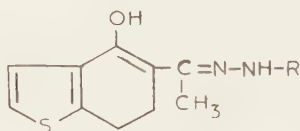
(a)

(LXV)



(b)

Nous l'avons caractérisé par sa dinitro-2, 4 phénylhydrazone (LXVI). Les analyses centésimales et le spectre I. R. montrent que cette réaction ne se fait que sur la fonction acétyl de la forme (a).



(LXVI)

Le produit de condensation avec la thiosemicarbazide présente au spectre R. M. N. 2 protons à 7,40 ppm qui correspondent aux protons thiophéniques, 4 protons à 3,00 ppm qui sont les protons des CH_2 en position 6 et 7, 3 protons à 2,40 ppm qui sont les protons du CH_3 et 2 protons mobiles à 12,00 ppm, ce qui correspondrait au produit cyclisé (LXVII) (thioamide-1 méthyl-3 dihydro-4, 5 thiéno $\overline{[2, 3-g]}$ indazole).

La condensation avec l'hydrazine donne comme pour l'aldéhyde une cyclisation et on obtient le dihydro-4, 5 2H méthyl-3 thiéno $\overline{[2, 3-g]}$ indazole (LXVIII).

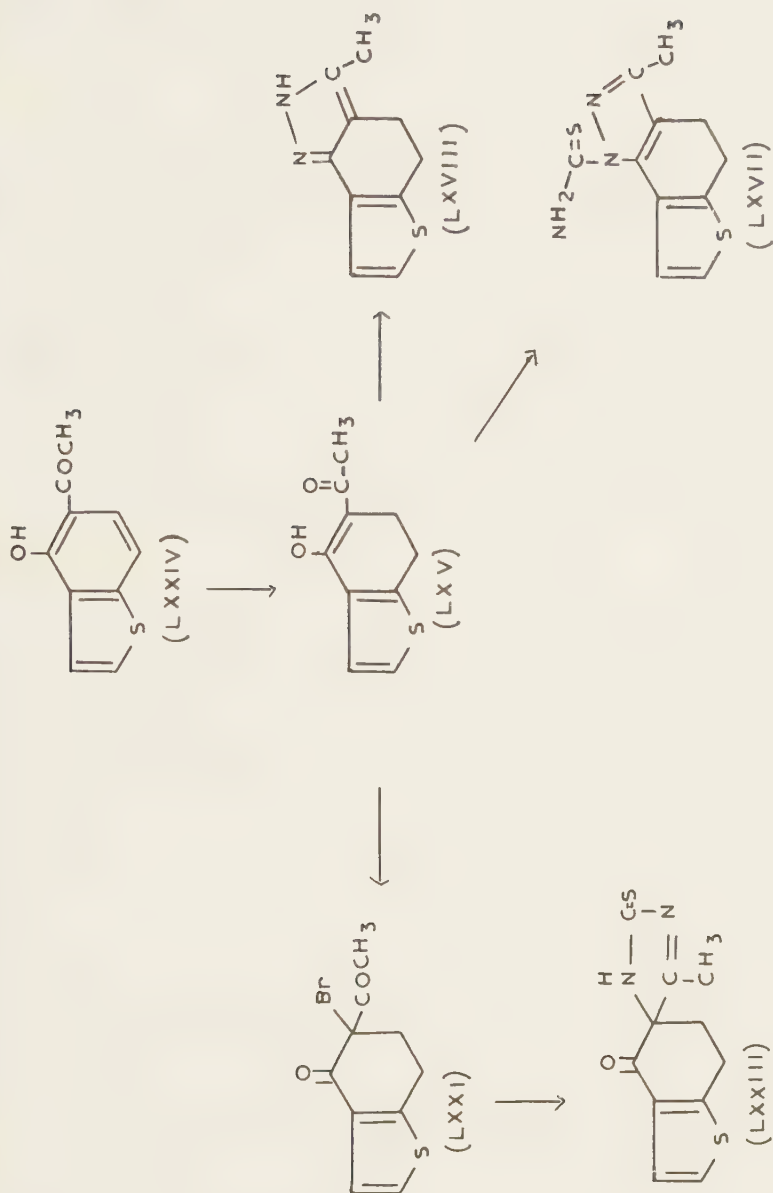


TABLEAU IX

La réaction avec le chlorhydrate d'aminoguanidine et le composé acétylé (LXV) se fait, elle aussi, sur la fonction COCH_3 : (oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiényl-5) éthylidèneamino-1 guanidine (LXX).

Par bromuration du dérivé (LXV), nous n'avons pas obtenu le dérivé bromacétylé mais l'oxo-4 acétyl-5 bromo-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LXXI) ; en effet, aux R. M. N. nous retrouvons les protons méthyliques à 2,50 ppm mais plus le proton du CH 5.

Ce dérivé bromé (LXXI) donne avec la pyridine le dérivé pyridinium (LXXII) et avec la thiourée il y a cyclisation entre les deux NH_2 , le brome et le CO de l'acétyl pour donner le spiro oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiényl-5:5' thio-2 méthyl-4 imidazole (LXXIII). En I. R. nous retrouvons la bande CO à 1655 cm^{-1} .

Par réduction par la méthode de CLEMMENSEN de (LXV), nous avons toujours obtenu un mélange de produits indistillable.

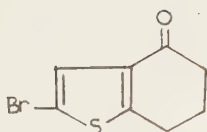
Nous avons voulu oxyder le composé acétylé (LXV) par l'anhydride sélénieux. Cette oxydation ne se fait pas sur la fonction acétyl mais sur le cycle. Il y a déshydrogénation et obtention de l'hydroxy-4 acétyl-5 benzo [b] thiophène (protons méthyliques à 2,60 ppm). Nous l'avons caractérisé par sa thiosemicarbazone (LXXV), sa dinitro-2, 4 phénylhydrazone (LXXVI) et son hydrazone. La condensation avec l'aminoguanidine donne l'(hydroxy-4 benzo [b] thiényl-5) éthylidèneamino-1 guanidine (LXXVII).

D - HALOGENATION

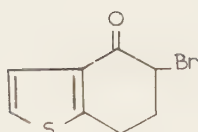
Dans la littérature, nous avons trouvé deux publications se rapportant à la bromuration de l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (V).

- La première de NISHIMURA (68) indique que la bromuration dans l'acide acétique conduit à l'oxo-4 bromo-2 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LXXVIII).
- La deuxième de SAM (69) indique que la bromuration effectuée dans l'éther conduit à l'oxo-4 bromo-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LXXIX).

Nous avons effectué cette dernière réaction. Le spectre de R. M. N. nous donnant les 2 protons du thiophène, les 4 protons des CH_2 6 et 7 et 1 proton seul, nous sommes bien en présence du composé bromé en position 5 du cycle.

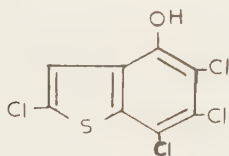


(LXXVIII)

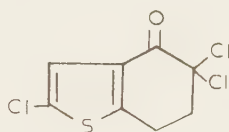


(LXXIX)

Il nous a paru intéressant de chlorer le composé (V). Cette chloruration se faisant dans l'acide acétique par passage d'un courant de chlore. Au bout de 20 mn. un précipité s'est formé, les analyses centésimales montrent que nous avons un dérivé tétrachloré. Le spectre de R. M. N. donne 1 proton thiophénique à 7,30 ppm et 1 proton OH à 4,50 ppm ; nous avons donc l'hydroxy-4 tétrachloro-2, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (LXXX). Par extraction du filtrat, nous avons obtenu un second composé trichloré qui a 1 proton thiophénique à 7,30 ppm et 4 protons correspondant aux CH₂ 6 et 7 : l'oxo-4 trichloro-2, 5, 5 benzo [b] thiophène (LXXXI).



(LXXX)



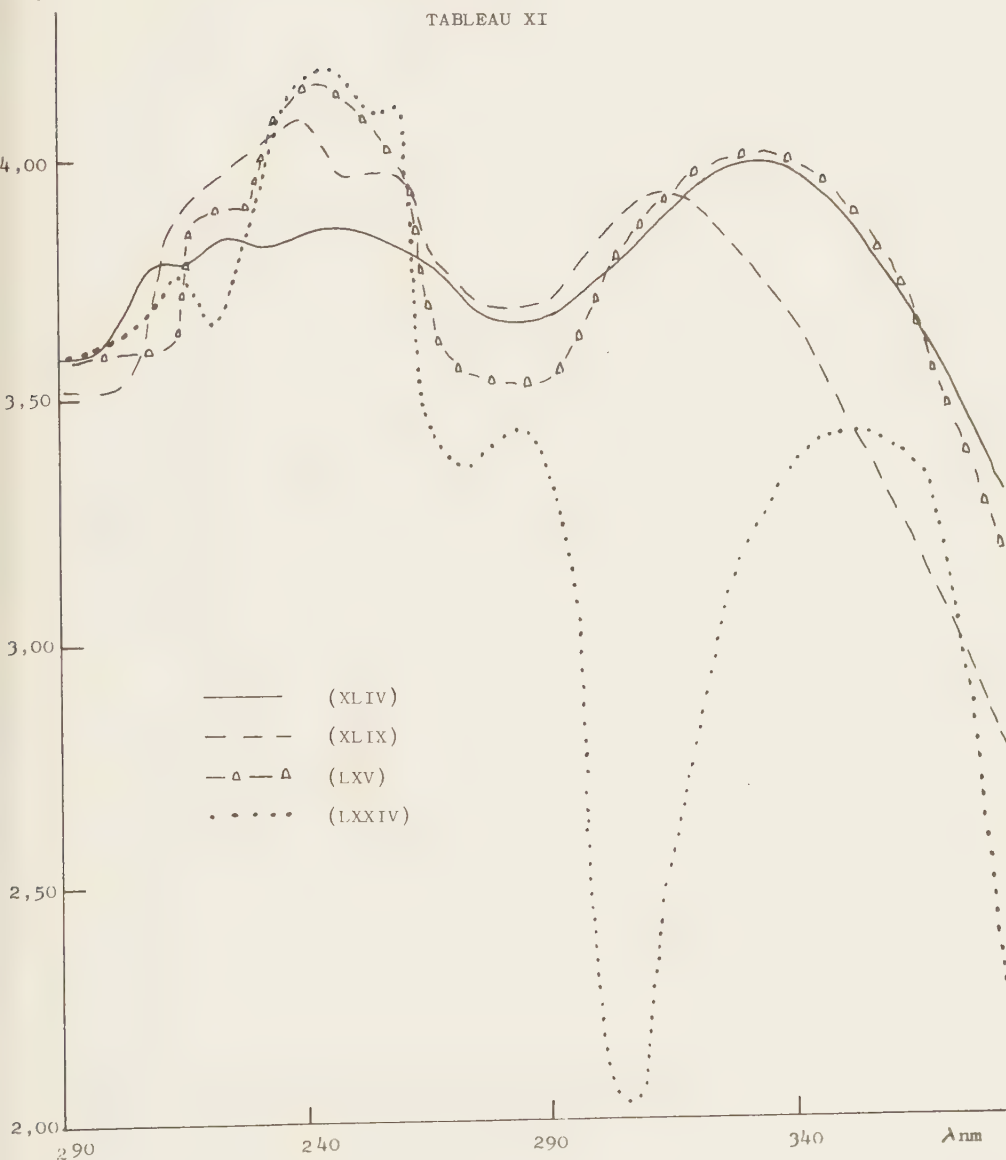
(LXXXI)

OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO[b]THIOPHENE (v)	CO (cycle)	1665 cm^{-1}
OXO-4 ETHOXALYLE-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE (XLIV)	CO (cycle) CO (ester) CO	1665 cm^{-1} 1722 cm^{-1} 1605 cm^{-1}
ESTER ETHYLIQUE DE L'OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIENYL CARBOXYLIQUE-5 (XLV)	CO (cycle) CO (ester)	1670 cm^{-1} 1730 cm^{-1}
OXO-4 HYDROXYMETHYLENE-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE (XLIX)	CO (cycle) CO (ald.)	1655 cm^{-1} 1629 cm^{-1}
OXO-4 ACETYL-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE (LXV)	CO (cycle) CO (acétyl)	1670 cm^{-1} 1716 cm^{-1}
HYDROXY-4 ACETYL-5 BENZO [b]THIOPHENE (LXXIV)	CO (acétyl)	1640 cm^{-1}

TABLEAU X

SPECTRES ULTRAVIOLETS

TABLEAU XI

 $\log \epsilon_{\text{mol}}$ 

PARTIE EXPERIMENTALE

OXO-4 ETHOXALYLE-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIO-
PHENE (XLIV)

Dans un ballon de 2 l. muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome on introduit 23 g. de sodium dans 300 cm³ d'éthanol. Quand l'alcoolate est terminé, on refroidit à 10° par un bain de glace et on ajoute en 25 mn. une solution de 152 g. d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (V) dans 116 g. (1 mole) d'oxalate d'éthyle. On laisse 1 h. à 10° puis 6 h. à température ambiante. On décompose sur glace + acide sulfurique sans dépasser 10°, dilue avec 2 l. d'eau et extrait au chloroforme. On distille. Eb_{1,5} = 185-190°. Cristallise du cyclohexane en micro-cristaux jaunes. F = 49°. Rdt = 75 %.

ANALYSE : C₁₂H₁₂O₄S : Calc. % : C 57,14 H 4,76 S 12,69
 Tr. : 57,25 4,58 12,72

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO (cycle)	1 665 cm ⁻¹
CO	1 605 cm ⁻¹
CO (ester)	1 722 cm ⁻¹

SPECTRE R.M.N. (CDCl ₃) :	3 protons (CH ₃)	1,40 ppm (t)
	4 protons (CH ₂ 6 et 7)	3,10 ppm (m)
	2 protons (CH ₂)	4,30 ppm (q)
	2 protons (thiophène)	7,20 ppm (q)
	1 proton énolique	8,20 ppm (s)

ESTER ETHYLIQUE DE L'ACIDE OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7
BENZO /b/ THIENYL CARBOXYLIQUE-5 (XLV)

Il est obtenu par chauffage de l'oxo-4 éthoxalyle-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (XLIV) avec une trace de fer sous une pression de 40 mm. de mercure. L'oxyde de carbone se dégage. La réaction est terminée au bout de 2 h. $E_{b23} = 200-210^{\circ}$. Liquide jaune clair. $n_D^{19} = 1,5630$. Rdt = 66 %.

ANALYSE : $C_{11}H_{12}O_3S$: Calc. % : C 58,92 H 5,35 S 14,28
Tr. : 59,54 5,35 15,43

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO (cycle) 1670 cm^{-1}
CO (ester) 1730 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. ($CDCl_3$) : 3 protons (CH_3) 1,20 ppm (s)
2 protons (CH_2 éthyl) 4,20 ppm (q)
4 protons (CH_2 6 et 7) 2,90 ppm (m)
1 proton (CH) 3,50 ppm (q)
2 protons (thiophène) 7,20 ppm (q)

AMINO-2 ONO-4 4aH DIHYDRO-5, 6 BENZO [b] THIENO [4, 5-e]
PYRIMIDINE (NLVIII)

A une solution chaude d'éthylate de sodium préparée à partir de 1 g. de sodium et 30 cm³ d'éthanol, on ajoute 4 g. de chlorhydrate de guanidine. La réaction est agitée 10 mn. et on ajoute 9 g. de l'ester (XLV). On laisse une nuit au repos puis on chauffe 2 h., essore, lave à l'eau. Cristallise de l'éthanol en microcristaux blanc-grisâtre. $F > 360^\circ$. Rdt = 75 %.

ANALYSE : $C_{10}H_9N_3OS$: Calc. % : C 54,79 H 4,10 N 19,17
Tr. : 54,48 3,98 19,03

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NH_2 3410 et 3300 cm^{-1}
CN 3070 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. (DMSO) : 5 protons (CH_2 6 et 7) 2,80 ppm (q)
2 protons (NH_2) 6,70 ppm (s)
2 protons (thiophène) 7,30 ppm (s)

DIHYDROXY-6, 8 DIHYDRO-1, 2 THIENO [2, 3-c] XANTHONE

16 g. (0,1 mole) de phloroglucinol et 22,4 g. d'ester (XLV) sont chauffés au bain métallique à $180-200^\circ$ pendant 8 h. sous un courant d'azote. La solution est refroidie et versée sur éther. On essore. Cristallise de l'éthanol en microcristaux jaune paille. $F = 226^\circ$. Rdt = 40 %.

ANALYSE : $C_{15}H_{10}O_3S$: Calc. % : C 66,66 H 3,70 S 11,85
Tr. : 66,52 3,50 11,25

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1648 cm^{-1}
OH 3100 cm^{-1}

2 sommets	808 cm^{-1}
1 sommet	858 cm^{-1}

DIHYDROXY-6, 8 THIENO $\left[\overline{2}, 3\text{-c} \right]$ XANTHONE (XLVI)

Elle est obtenue par chauffage à 220-230° dans l'oxyde de phényle avec du charbon palladié à 5 % du composé dihydrogéné ci-dessus. Cristallise de l'éthanol en microcristaux beige. F° = 234°.

ANALYSE : $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: Calc. % : C 67,16 H 2,98 S 11,94
Tr. : 66,85 2,78 12,09

HYDROXY-6 DIHYDRO-1, 2 THIENO $\left[\overline{2}, 3\text{-c} \right]$ XANTHONE

Même technique à partir de 1,1 g. de résorcinol et 2,24 g. d'ester (XLV). Cristallise de l'acide acétique en microcristaux blanc grisâtre. F° = 345°. Rdt = 35 %.

ANALYSE : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$: Calc. % : C 62,93 H 3,49 S 11,18
Tr. : 63,25 3,24 11,03

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1615 cm^{-1}
OH 3140 cm^{-1}
 δ OH 1243 cm^{-1}
1 sommet 852 cm^{-1}

HYDROXY-6 THIENO $\left[\overline{2}, 3\text{-c} \right]$ XANTHONE (XLVII)

Même technique au charbon palladié à 5 %. Cristallise de l'acide acétique. F° > 360°.

ANALYSE : $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$: Calc. % : C 63,38 H 2,81 S 11,26
Tr. : 63,12 2,75 11,42

OXO-4 HYDROXYMETHYLENE-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\left[\overline{b} \right]$ THIOPHENE (XLIX)

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant on introduit 1 l. d'éther anhydre, 12,5 g. de sodium, 76 g. d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\left[\overline{b} \right]$ thiophène (V) et 55 g. de formiate d'éthyle. La réaction démarre par addition de 5 cm^3 d'étha-

nol. On agite 6 h. puis laisse une nuit au repos. On ajoute 25 cm³ d'éthanol et agite 1 h. La réaction est versée sur glace, décantée. La phase aqueuse est acidifiée par HCl et extraite. Eb₂₀ = 180°. Cristallise de l'hexane en microcristaux jaunes. F = 45°. Rdt = 66 %.

ANALYSE : C₉H₈O₂S : Calc. % : C 60,00 H 4,44 O 17,77
Tr. : 60,05 4,34 17,92

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO (cycle) 1 655 cm⁻¹
CO (aldéhyde) 1 629 cm⁻¹
δ OH 1 215 cm⁻¹

SPECTRE R. M. N. (CDCl₃) : 4 protons (CH₂ 6 et 7) 2,80 ppm (m)
+ D₂O 1 proton (CH₅) 4,70 ppm (s)
2 protons (thiophène) 7,25 ppm (q)
1 proton (OH) 13,20 ppm (s)

MONOSEMICARBAZONE

Cristallise de l'éthanol. F = 238°.

ANALYSE : C₁₀H₁₁N₃O₂S : Calc. % : C 50,63 H 4,64 N 17,72
Tr. : 50,56 4,38 17,82

MONOTHIOSEMICARBAZONE (L)

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux incolores. F = 256°.

ANALYSE : C₁₁H₁₀N₃S₂ : Calc. % : C 47,43 H 4,34 N 16,60
Tr. : 47,54 4,25 16,38

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1 656 cm⁻¹
NH₂ 3 245 et 3 345 cm⁻¹
NH₂ 3 150 cm⁻¹
δ NH 1 609 cm⁻¹

MONODINITRO-2, 4 PHENYLHYDRAZONE-5 (LI)

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouge brique. F = 106°.

ANALYSE : C₁₅H₁₁N₄O₅S : Calc. % : C 50,13 H 3,06 N 15,59
Tr. : 50,43 2,90 15,65

DIHYDRO-4, 5 2H THIENO [2, 3-g]INDAZOLE (LII)

18 g. (0,1 mole) d'aldéhyde (XLIX) dissous dans l'éthanol et 5 cm³ d'hydrazine sont chauffés 1/2 h. puis concentrés sous vide. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 169°.

ANALYSE : C₉H₈N₂S : Calc. % : C 61,36 H 4,54 S 18,18
Tr. : 61,34 4,35 18,43

SPECTRE I. R. (KBr) : Bande NH 3 110 cm⁻¹

SPECTRE R. M. N. (DMSO) : 4 protons (CH₂ 6 et 7) 2,89 ppm (m)
2 protons (thiophène) 7,40 ppm (q)
1 proton (NH) 12,30 ppm (m)

2H THIENO [2, 3-g]INDAZOLE (LII)

On chauffe le composé (LII) avec du charbon palladié à 5 % dans la tétraline pendant 24 h. Cristallise de l'éthanol en microcristaux brun clair. F = 214°.

ANALYSE : C₉H₆N₂S : Calc. % : C 62,06 H 3,44 N 16,09
Tr. : 61,85 3,64 15,97

CHLORHYDRATE D'(OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b]THIENYLIDENE-5) METHYLAMINO-1 GUANIDINE (LV)

A 18 g. d'aldéhyde (XLIX) dissous dans l'éthanol et 14 g. de bicarbonate d'aminoguanidine, on ajoute par petites fractions 10 cm³ d'HCl. On porte à reflux 2 h., essore. Cristallise de l'éthanol + eau en fines aiguilles incolores brillantes. F = 245°. Rdt = 75 %.

ANALYSE : C₁₀H₁₂N₄OSCl : Calc. % : C 44,19 H 4,41 N 20,62
Tr. : 44,35 4,18 20,85

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1 686 cm⁻¹
NH 3 075 cm⁻¹
NH₂ 3 300 cm⁻¹

N' [(OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIENYLIDENE
-5 METHYL] ISONICOTINOHYDRAZIDE (LVI)

18 g. (0,1 mole) d'aldéhyde (XLIX) dissous dans l'éthanol et 13,7 g. d'hydrazide isonicotinique sont chauffés 2 h., refroidis et essorés. Cristallise de l'éthanol en microcristaux jaunes. $F = 204^{\circ}$. Rdt = 80 %.

ANALYSE : $C_{15}H_{13}N_3O_2S$: Calc. % : C 60,20 H 4,34 N 14,04
 Tr. : 60,54 4,10 13,94

METHYL-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE
(LVII)

120 g. de zinc amalgamé, 75 cm³ d'eau, 100 cm³ de toluène, 25 g. d'aldéhyde (XLIX) et 175 cm³ d'HCl sont chauffés 75 h. en ajoutant toutes les 10 h., 50 cm³ d'HCl. On extrait et distille. $Eb_{17} = 100-110^{\circ}$. Liquide jaune clair. $n_D^{20} = 1,5615$. Rdt = 50 %.

ANALYSE : $C_9H_{12}S$: Calc. % : C 71,05 H 7,89 S 21,05
 Tr. : 71,53 7,59 21,29

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes C = C 1 673 cm⁻¹
 1 sommet 825 et 815 cm⁻¹

METHYL-5 BENZO [b] THIOPHENE (LVI)

On chauffe le composé (LVII) avec du charbon palladié à 5 %. On distille. $Eb_{13} = 109-112^{\circ}$. $n_D^{22} = 1,6149$.

AUWERS et Coll. (61 a) : $Eb_{12} = 111-115^{\circ}$ $n_D^{20} = 1,6155$. $F = 19-20^{\circ}$

TARBELL et Coll. (61 b) } $Eb_{13} = 105-110^{\circ}$.
 SAKAN et Al.

m-ETHYL TOLUENE (LVII)

A une solution de 320 g. de soude dans 1 200 cm³ d'eau distillée refroidie par un bain de glace et maintenue sous forte agitation, on ajoute en 1 h. 1/2 par petites fractions 250 g. d'alliage de nickel aluminium en maintenant la température intérieure entre 15 et 25°. On chauffe à 50° 1h. Le nickel est essoré et lavé de nombreuses fois à l'eau distillée jusqu'à neutralité des eaux de

lavage puis avec un litre d'éthanol. A ce nickel activé dans 500 cm³ d'éthanol on ajoute 7,4 g. (0,05 mole) de méthyl-5 benzo $\overline{[b]}$ thio-phène. On porte à reflux 2 h., laisse refroidir, essore. On verse sur un litre d'eau puis extrait au chloroforme et distille. Eb = 159-160°. $n_D^{18} = 1,4978$.

Von AUWERS et KOLLIGS (62) : Eb = 161,5-162,5°. $n_D^{17,9} = 1,498$.

OXO-4 ETHYLIDENE-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIO-PHENE (LX)

L'iodure de méthylmagnésium est préparé selon la technique habituelle à partir de :

- 4,8 g. de magnésium
- 28,4 g. d'iodure de méthyle
- 200 cm³ d'éther anhydre

Le magnésium ayant réagi, la réaction est refroidie à - 10°. On ajoute goutte à goutte 18 g. d'aldéhyde (XLIX) dissous dans l'éther. On laisse 1 h. à 0° puis on verse une solution d'HCl à 50 %, extrait, lave avec une solution saturée de ClNa. On distille. Eb₂₀ = 158-161°. Liquide jaune. $n_D^{22} = 1,6055$. Rdt = 35 %.

ANALYSE : C₁₀H₁₀OS : Calc. % : C 67,41 H 5,61
Tr. : 67,02 5,43

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO 1667 cm⁻¹
C = C 1650 cm⁻¹
hydrogène 828 et 805 cm⁻¹

OXO-2 HEXAHYDRO-2, 3, 4, 5, 6, 4a THIENO $\overline{[2, 3-h]}$ NAPHTHA-LENE (LXI)

1°) A 18 g. d'aldéhyde (XLIX) refroidi à 0°, on ajoute 15 g. de méthylvinylcétone puis 2 cm³ de triéthylamine. On laisse 1 h. à 0°, 3 jours à température ambiante puis on reprend par l'éther, lave avec une solution de carbonate de sodium, chasse le solvant. Le résidu est repris par 300 cm³ de méthanol, 300 cm³ d'eau et 16 g. de potasse. On chauffe 8 h., dilue avec de l'eau et extrait à l'éther. On chasse le solvant. Cristallise de l'éthanol en micro-cristaux jaunes. F° = 129°. Rdt = 47 %.

2°) On chauffe 15 mn. à 70°, 36,5 g. d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) avec 10 cm³ de potasse alcoolique 2N et 10 g. de méthylvinylcétone. On dilue avec de l'eau et

extrait à l'éther. Rdt = 10 %.

ANALYSE : $C_{12}H_{12}OS$: Calc. % : C 70,58 H 5,88 S 15,68
Tr. : 70,23 5,78 15,89

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1 665 cm^{-1}
C = C 1 675 cm^{-1}
hydrogène 818 et 832 cm^{-1}

THIOSEMICARBAZONE

Cristallise de l'éthanol en microcristaux beiges.

F = 207°.

ANALYSE : $C_{13}H_{15}N_3S_2$: Calc. % : C 56,31 H 5,41 N 15,16
Tr. : 56,10 5,72 14,85

HEXAHYDRO-2, 3, 4, 5, 6, 4a THIENO [2,3-h] NAPHTALENE (LXIII)

Dans un ballon muni d'un col de cygne et d'un réfrigérant, on introduit 20,4 g. (0,1 mole) du composé (LXI) dissous dans 25 cm³ de diéthylèneglycol et 25 cm³ d'hydrazine hydratée. On chauffe 1 h., puis verse par petites fractions 35 g. de KOH en pastilles. On porte à ébullition en éliminant l'eau formée pendant 3 h. On extrait au chloroforme. Eb_{0,4} = 140°. Liquide jaune clair. n_D²⁵ = 1,6011. Rdt = 68,5 %.

ANALYSE : $C_{12}H_{14}S$: Calc. % : C 75,78 S 16,84
Tr. : 75,70 16,84

SPECTRE I. R. (lamelles) : bande C = C 1 665 cm^{-1}

THIENO [2,3-h] NAPHTALENE (LXIV)

On chauffe 2 h. le dérivé hydrogéné (LXIII) avec du sélénium. Cristallise de l'éthanol en microcristaux jaunes. F = 110°.

La littérature (66, 67) indique F = 110°.

SPECTRE I. R. (KBr) : bande 2 sommets 800 cm^{-1}

OXO-4 ACETYL-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [b] THIOPHENE (LXV)

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant, on introduit 46,5 g. (1,2 mole) d'amidure de sodium et 500 cm³ d'éther anhydre. La suspension est agitée 10 mn., on ajoute 91,2 g. (0,6 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo [b] thiophène (V) dissous dans l'éther puis 5 mn. après 105,6 g. d'acétate d'éthyle dissous dans l'éther. Le mélange est chauffé 2 h., versé sur glace et HCl, extrait au chloroforme, distillé. Eb₁₅ = 175-178°. Rdt = 55 %. Cristallise de l'éthanol en microcristaux jaune clair brillants. F = 88°.

ANALYSE : C₁₀H₁₀O₂S : Calc. % : C 61,85 H 5,15 S 16,49
Tr. : 62,02 5,05 16,35

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO (cycle) 1 670 cm⁻¹
CO 1 716 cm⁻¹

SPECTRE R. M. N. (CDCl₃) : 3 protons (CH₃) 2,10 ppm (s)
3 protons (CH₃) 2,30 ppm (s)
4 protons (CH₂ 6 et 7) 2,80 ppm (q)
2 protons (thiophène) 7,20 ppm (q)
1 proton énone 15,20 ppm (s)

MONODINITRO-2, 4 PHENYLHYDRAZONE (LXVI)

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux ocre brun. F = 186°.

ANALYSE : C₁₆H₁₄N₄O₅S : Calc. % : C 51,33 H 3,74 N 14,97
Tr. : 51,65 3,45 15,08

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NO₂ 1 525 et 1 345 cm⁻¹
2 sommets 830 cm⁻¹

THIOAMIDE-1 METHYL-3 DIHYDRO-4, 5 THIENO [2,3-g] INDAN- ZOLE (LXVII)

On chauffe 1 h. un mélange équimoléculaire d'acétyl (LXV) et de thiosemicarbazide. Cristallise de l'acide acétique en microcristaux incolores. F = 158°.

ANALYSE : C₁₁H₁₁N₃S₂ : Calc. % : C 53,01 H 4,41 N 16,86
Tr. : 53,29 4,51 16,40

SPECTRE R. M. N. (DMSO) : 3 protons (CH_3) 2,40 ppm (s)
 4 protons (CH_2 6 et 7) 3,00 ppm (q)
 2 protons (thiophène) 7,40 ppm (q)
 2 protons mobiles 12,00 ppm (s)

DIHYDRO-4, 5 2H METHYL-3 THIENO $\overline{[2, 3-g]}$ INDIAZOLE (LXVIII)

19,4 g. d'oxo-4 acétyl-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (LXV) dissous dans l'éthanol et 5 cm³ d'hydrazine sont chauffés puis concentrés sous vide. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 195°. Rdt = 60 %.

ANALYSE : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4$ OSC1 : Calc. % : C 46,07 H 5,23 N 19,54
 Tr. : 46,20 5,18 19,43

SPECTRE I. R. (KBr) : bande NH 3 090 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. (DMSO) : 3 protons (CH_3) 2,15 ppm (s)
 4 protons (CH_2 6 et 7) 3,30 ppm (m)
 2 protons (thiophène) 7,20 ppm (q)
 1 proton (NH) 12,20 ppm (s)

CHLORHYDRATE D'(OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIENYL-5) ETHYLIDENE-AMINO-1 GUANIDINE (LXX)

A une solution de 19,4 g. de dérivé acétylé (LXV) dissous dans l'éthanol et 28 g. de bicarbonate d'aminoguanidine, on ajoute par petites fractions 100 cm³ d'HCl, on chauffe 2 h., refroidit et essore. Cristallise de l'éthanol + eau en microcristaux incolores. F = 230°. Rdt = 60 %.

ANALYSE : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4$ OSC1 : Calc. % : C 46,07 H 5,23 N 19,54
 Tr. : 46,20 5,18 19,43

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes CO 1 658 cm^{-1}
 NH 3 100 cm^{-1}
 NH_2 3 300 cm^{-1}

OXO-4 BROMO-5 ACETYL-5 DIHYDRO-6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIOPHENE (LXXI)

16 g. de brome sont ajoutés à une solution refroidie de 19,4 g. d'oxo-4 acétyl-5 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène

(LXV) dissous dans l'éther, on agite 1 h., essore. Cristallise de l'éthanol en microcristaux blanc-rosé. F = 69°.

ANALYSE : $C_{10}H_9O_2SBr$: Calc. % : C 43,95 H 3,29 Br 29,30
Tr. : 44,05 3,18 29,95

SPECTRE I. R. (lamelles) : bandes CO (cycle) 1670 cm^{-1}
CO 1710 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. ($CDCl_3$) : 3 protons (CH_3) 2,50 ppm (s)
4 protons (CH_2 6 et 7) 3,10 ppm (m)
2 protons (thiophène) 7,20 ppm (q)

DERIVE PYRIDINIUM DE L'OXO-4 BROMO-5 ACETYL-5 TETRA-
HYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [$\overline{b}$] THIOPHENE (LXXII)

27,3 g. de dérivé bromé (LXXI) et 25 g. de pyridine sont chauffés 30 secondes. Le produit est purifié par digestion dans l'acétone. Microcristaux marron. F = 148°.

ANALYSE : $C_{16}H_{14}NO_2SBr$: Calc. % : C 52,74 H 3,84
Tr. : 52,48 4,08

SPIRO OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO [$\overline{b}$] THIENYL-5:5'
THIO-2 METHYL-4 IMIDAZOLE (LXXIII)

2,73 g. de dérivé bromé (LXXI) et 1,15 g. de thiourée dissous dans l'éthanol sont chauffés 2 h., traités par une solution sodique à 30 % et essorés. F = 275°. (éthanol + eau).

ANALYSE : $C_{11}H_{10}N_2OS_2$: Calc. % : C 52,80 H 4,00 N 11,20
Tr. : 52,75 3,88 10,85

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NH 3330 cm^{-1}
CO 1655 cm^{-1}
C = N 1610 cm^{-1}

HYDROXY-4 ACETYL-5 BENZO [$\overline{b}$] THIOPHENE (LXXIV)

11,1 g. d'anhydride sélénieux et 300 cm³ d'éthanol sont chauffés à 50-55°. On ajoute 19,4 g. (0,1 mole) de dérivé acétylé (LXV) et on chauffe 8 h. La solution est essorée à chaud pour éliminer le sélénium, refroidie et essorée. Cristallise de l'éthanol

en microcristaux jaunes. $F = 95^\circ$. Rdt = 65 %.

ANALYSE : $C_{10}H_8O_2S$: Calc. % : C 62,50 H 4,16 S 16,66
Tr. : 62,20 4,05 16,74

SPECTRE I. R. (lamelles) : bande CO 1640 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. ($CDCl_3$) : 3 protons (CH_3) 2,60 ppm (s)
2 protons (thiophène) 7,40 ppm (q)
1 proton (OH) 12,20 ppm (s)

THIOSEMICARBAZONE (LXXV)

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux jaunes.

$F = 245^\circ$.

ANALYSE : $C_{11}H_{11}N_3OS_2$: Calc. % : C 49,81 H 4,15 N 15,84
Tr. : 50,12 3,98 15,74

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes OH 3120 cm^{-1}
NH 3250 cm^{-1}
NH₂ 3420 cm^{-1}

DINITRO-2, 4 PHENYLHYDRAZONE (LXXVI)

Cristallise de l'acide acétique en microcristaux rouges. $F = 319^\circ$.

ANALYSE : $C_{16}H_{12}N_4O_5S$: Calc. % : C 51,61 H 3,22 N 15,05
Tr. : 51,48 3,11 15,45

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes OH 3095 cm^{-1}
NO₂ $1510\text{ et }1327\text{ cm}^{-1}$
NH 3280 cm^{-1}
2 sommets 809 cm^{-1}

HYDROXY-4 ACETYL-5 BENZO [$\bar{b}$] THIOPHENE HYDRAZONE

19,2 g. de dérivé acétylé (LXXIV) dissous dans l'éthanol et 5 cm³ d'hydrazine hydratée sont chauffés 1/2 h. puis concentrés sous vide. Cristallise de l'éthanol en microcristaux jaunes. $F = 184^\circ$.

ANALYSE : $C_{10}H_{10}N_2OS$: Calc. % : C 58,25 H 4,85 N 13,58
 Tr. : 58,12 4,73 13,34

CHLORHYDRATE D'(HYDROXY-4 BENZO $\overline{[b]}$ THIENYL-5) ETHYLIDENEAMINO-1 GUANIDINE (LXXVII)

A 19,2 g. du dérivé acétylé (LXXIV) dissous dans l'éthanol et 14 g. de bicarbonate d'aminoguanidine, on ajoute par petites fractions 50 cm³ d'HCl, chauffe 2 h. et essore. Cristallise de l'éthanol + eau en microcristaux incolores. F = 270°.

ANALYSE : $C_{11}H_{13}N_4OSCl$: Calc. % : C 46,39 H 4,56 N 19,68
 Tr. : 46,43 4,50 19,46

SPECTRE I. R. (KBr) : bandes NH 3 105 cm⁻¹
 NH₂ 3 310 cm⁻¹

OXO-4 BROMO-5 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIOPHENE (LXXVIII)

Dans une solution de 15,2 g. (0,1 mole) d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V) dissous dans l'éther à 0°, on ajoute goutte à goutte 14 g. de brome. La réaction est agitée 1 h. à température ambiante, versée sur glace, décantée, lavée avec une solution de bicarbonate de sodium. On évapore l'éther. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores. F = 80°. Rdt = 87 %.

SAM (69) F = 79-81°.

SPECTRE I. R. (lamelles) : bande CO 1 675 cm⁻¹

SPECTRE R. M. N. (CCl₄) : 4 protons (CH₂ 6 et 7) 3,00 ppm (q)
 1 proton (CH 5) 4,60 ppm (t)
 2 protons (thiophène) 7,30 ppm (q)

TRICHLORO-2, 5, 5 OXO-4 TETRAHYDRO-4, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIOPHENE (LXXXI) ET HYDROXY-4 TETRACHLORO-2, 5, 6, 7 BENZO $\overline{[b]}$ THIOPHENE (LXXX)

Dans un ballon de Keller on introduit 152 g. d'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène (V), 1500 cm³ d'acide acétique. On refroidit par un bain de glace et on fait passer un courant de chlore bulle à bulle pendant 25 mn. La réaction est agitée 2 h.

On essore le précipité formé qui est le dérivé tétrachloré. Cristallise de l'acide acétique en microcristaux bleu-clair. $F = 194^\circ$.

ANALYSE : $C_8H_2OSCl_4$: Calc. % : C 33,33 H 0,69 Cl 49,30
Tr. : 33,28 0,54 49,11

SPECTRE I. R. (KBr) : bande OH 3485 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. (CCl_4) : 2 protons (thiophène) 7,38 ppm (s)
1 proton (OH) 4,48 ppm (d)

La solution acétique est versée sur glace et extraite au chloroforme. $Eb_2 = 180^\circ$. Cristallise de l'éthanol en microcristaux incolores brillants. $F = 109^\circ$. Rdt = 35 %.

ANALYSE : $C_8H_5OSCl_3$: Calc. % : C 37,57 H 1,95 Cl 41,68
Tr. : 37,48 1,75 41,52

SPECTRE I. R. (KBr) : bande CO 1688 cm^{-1}

SPECTRE R. M. N. (CCl_4) : 4 protons (CH_2 6 et 7) 3,25 ppm (q)
2 protons (thiophène) 7,30 ppm (s)

CHAPITRE IV

ACTIVITE BIOLOGIQUE DE CERTAINS COMPOSES SYNTHETISES

La plupart des composés décrits dans ce travail ont été soumis à des tests destinés à en révéler leur éventuelle activité biologique.

1 - ACTIVITE ANTIVIRALE

a - Action des composés sur le développement du poliovirus (Tableau XII)

La cellule utilisée est la cellule KB, cellule épithéliale maligne d'origine humaine, isolée en 1955 par H. EAGLE. Le poliovirus type I souche Sabin LSC 2 ab et un mutant G 81 guanidine exigeant, du poliovirus type I souche BRUNHILDE.

Les cellules sont infectées et mises en suspension dans le milieu de EARLE additionné de 1 % d'extrait embryonnaire. Les substances étudiées sont ajoutées à ce milieu. La cinétique du développement viral est suivie au cours d'un cycle de 8 h. selon une technique décrite par LWOFF et LWOFF (70). La toxicité de nos composés à l'égard des cellules KB a été contrôlée. L'effet des composés sur le poliovirus n'est prise en considération que pour les concentrations non toxiques. La toxicité varie de 100 γ /cm³ à 50

γ /cm³. Le composé le plus actif de notre série inhibe à 90 % la multiplication du poliovirus à la concentration de 100 γ /cm³ ($4 \cdot 10^{-4}$ M). Ce composé est particulièrement intéressant puisque pour obtenir une inhibition du même ordre avec la guanidine, inhibiteur très actif du poliovirus in vitro, la concentration est de $2 \cdot 10^{-4}$ M. Il apparaît donc que l'étude de ces dérivés doit être poursuivie tant du point de vue de leur action éventuelle in vivo qu'en tant que nouveau moyen d'étude du mécanisme de réplication du virus.

b - Action des composés sur le virus de la fièvre aphteuse (Tableau XIII)

Les essais sont faits sur cobayes. Chez ces animaux la maladie se manifeste par l'apparition d'aphtes primaires au point

d'inoculation, suivie de l'apparition d'aphtes secondaires (lésion de généralisation de la maladie) au coussinet plantaire de la patte opposée puis aux pattes antérieures. L'inoculation du virus s'effectue de la manière suivante : les aphtes sont prélevés au niveau des coussinets et broyés puis mis en suspension dans une solution tamponnée à pH 7,6. Ils sont inoculés par voie intradermique à raison de 0,25 cm³ d'une solution du virus à 1/1000. Dans ces conditions, chez les témoins, la maladie se manifeste par l'apparition d'aphtes primaires au point d'inoculation avant la 24ème heure suivie d'une généralisation au coussinet plantaire de la patte opposée avant la 48ème heure, puis aux pattes antérieures. Les virus utilisés sont du type O et C d'origine bovine et adaptés au cobaye. Nos composés sont mis en suspension dans un mélange composé de 1/3 de stéarate de diéthylèneglycol et de 2/3 d'eau bidistillée qui sont ensuite inoculés par voie intrapéritonéale, la première injection étant faite juste avant l'inoculation virulente.

2 - ACTIVITE ANTILEUCEMIQUE (Tableau XIV)

Le test est conduit en 3 temps :

a - Recherche de la toxicité sur les souris Swiss

Lorsque la DL 50 n'est pas connue, le produit est administré aux doses de 5 mg/kg., 25 mg/kg., 125 mg/kg. et 625 mg/kg. Il y a deux animaux pour chaque dose et deux animaux témoins par produit.

b - Précision pour la DL 50 et recherche simultanée d'efficacité sur la L 1210

Les doses du produit sont fonction du résultat du premier test mais sont toujours au nombre de 3 et en progression géométrique de raison 2,5. Il y a 5 animaux par doses et un nombre de témoins égal $5\sqrt{K}$, K étant le nombre de produits testés dans la même expérience.

c - Appréciation des résultats

1 - Calcul de la DL 50 : On utilise une représentation graphique semi-logarithmique et la formule de Karber à partir des résultats du 2ème test.

2 - Efficacité sur la DL 50 : On compare le groupe traité avec le groupe témoin en utilisant un test non paramétrique.

3 - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE (Tableaux XV et XVI)

Le dépistage des propriétés antibactériennes et antifongiques a été effectué selon les méthodes classiques (71) d'étude de la bactériostase, de la bactéricidie, de la fongostase et de la fongocidie. Ce dépistage n'a porté que sur quelques germes.

a - L'étude du pouvoir bactériostatique et fongostatique a été réalisée par la méthode des dilutions en série en milieu liquide (milieu ordinaire pour les bactéries, milieu de SABOUREAU pour les champignons). Les dilutions de produits ont été effectuées de deux en deux. Les suspensions bactériennes utilisées étaient constituées de culture de 24 h. en bouillon, diluées à 1/1000 (les cultures de *Brucella* étaient âgées de 72 h.). Les suspensions de champignons étaient constituées à partir de culture de 5 jours, en milieu de SABOUREAU dilué à 1/1000.

b - L'étude des propriétés bactéricides et fongicides a été effectuée en utilisant la technique d'épreuve de bactéricidie dans le temps que nous avons coutume d'utiliser. Dans cette technique, les différentes dilutions de l'antiseptique mises en contact de la suspension microbienne à étudier sont l'objet d'une subculture, 24 h. après l'ensemencement microbien sur bouillon ou gélose ordinaire en ce qui concerne les bactéries ; sur bouillon ou gélose SABOUREAU en ce qui concerne les champignons.

Les germes utilisés furent les suivants : *Staphylococcus aureus* 209 P et London ; *Enterococcus* ; *Escherichia coli* O₂ ; *Salmonella enteritidis* et para C ; *Pseudomonas* ; *Streptococcus* ; *Proteus vulgaris* ; *Morganella* ; *Pasteurella multocida* ; *Rettgerella* ; *Brucella melitensis* ; *Brucella suis* ; *Bricella abortus* B 19 ; *Vibrio*.

4 - ACTIVITE NUTRITIVE

Des essais ont été effectués sur la digestibilité des fourrages de faible qualité et sur la digestibilité des régimes à haute teneur en cellulose. Aucun des composés de cette série n'a révélé une activité intéressante.

5 - ACTIVITE ANTICOCCIDIENNE

Le principe des expérimentations a été le suivant : pour deux espèces d'*Eimeria* du poulet, après avoir vérifié, au cours d'essais préliminaires l'activité anticoccidienne globale des différents produits, nous avons étudié leur efficacité en fonction de la dose, puis nous avons réalisé des expérimentations comparatives. Les deux espèces d'*Eimeria* employées ont été l'*acervulina* et le *tenella*.

COMPOSES	CONCENTRATIONS $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	TOXICITE POUR LES CELLULES KB EN 24 HEURES	ACTION SUR LE DEVELOPPEMENT DU POLIOVIRUS EN CYCLE UNIQUE
(XVII)	100 50	0 0	66 % d'inhibition 10 %
(XXI)	100 50	$\pm$ 0	90 % 50 %
(LXV)	50 20	$\pm$ 0	99 % 50 %
(LXVI)	100 50 40 20	++ + $\pm$ 0	----- ----- 94 % 66 %
(LXXVII)	100 50 40 20	++ + $\pm$ 0	----- ----- 99 % 99 %

TOXICITE : ++ 80 % des cellules sont décollées en 24 heures
 + 50 % des cellules sont décollées en 24 heures
 $\pm$ 20 % des cellules sont décollées en 24 heures
 0 non toxique
 --- non essayé

FIEVRE APHTEUSE

PRODUITS	POIDS COBAYES	M	S	M	S	M	S
TEMOINS	600 g	+	0	+	+	+	A
	620 g	+	0	+	+	+	A
	600 g	+	0	+	+	+	A
(XIX)	600 g	+	0	+	+	+	+
	640 g		0	0	0	0	0
	600 g	+	0	+	+	+	0
	600 g	+	0	+	+	+	+
(XVIII)	380 g	+	0	+	+	+	A
	320 g	+	0	+	+	+	A
	350 g	+	0	+	+	+	A
	380 g	+	0	+	+	+	A
	400 g	+	0	+	+	+	A

TABLEAU XIII

I. 1210

COMPOSES	DL 50	DOSES EFFICACES	SURVIE MEDIANE	PROLONGATION
(XII)	1250 mg/kg	250-25 mg/kg	19 jours	0 %
(XVI)	900 mg/kg	500-250mg/kg		0 %
(XVII)	160 mg/kg	100 mg/kg		0 %
(XVIII)	700 mg/kg	240 mg/kg	20 jours	5 %
(XIX)		125 mg/kg	11 jours	0 %
(XXI)	60 mg/kg	20 mg/kg	20 jours	0 %
(LV)	20 mg/kg	6 mg/kg	30 jours	10 %
(LXXV)	150 mg/kg	50 mg/kg	20 jours	0 %
(LXXVII)	30 mg/kg	20 mg/kg	28 jours	0 %

TABLEAU XIV

(LXX)	BACTERIOSTASE				BACTERICIDIE	
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}		10^{-2}	10^{-3}
STAPHYLOCOCCUS LONDON	*	*	+		-	+
STREPTOCOCCUS	*	*	+		-	+
PSEUDOMONAS	*	+	+		-	+
PASTEURELLA MULTO	*	*	+		-	+
ESCHERICHIA COLI	*	+	+		-	+
ALCALESCEUS	*	*	+		-	+
SALMONELLA PARA C	*	*	+		-	+
PROTEUS VULGARUS	*	*	+		-	+
MORGANELLA	*	*	+		-	+
RETTGERELLA	*	*	+		+	+
VIBRIO	*	*	+		-	+

* illisible

TABLEAU XV

(LXXXI)	BACTERIOSTASE				BACTERICIDIE	
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}		10^{-2}	10^{-3}
STAPHYLOCOCCUS LONDON	-	-	+		-	-
STREPTOCOCCUS	-	-	+		-	+
PSEUDOMONAS	-	+	+		-	+
PASTEURELLA MULTO	-	-	-		-	+
ESCHERICHIA COLI	*	+	+		+	+
ALCALESCÆUS	*	*	+		-	+
SALMONELLA PARA C	-	+	+		-	+
PROTEUS VULGARUS	-	+	+		-	+
MORGANELLA	-	+	+		-	+
RETTGERELLA	*	+	+		-	+
VIBRIO	-	+	+		-	+

* illisible

TABLEAU XVI

CONCLUSION

Dans notre travail, nous avons voulu montrer l'intérêt du noyau benzo $\overline{[b]}$ thiophénique, tant du point de vue de sa réactivité chimique que de ses applications biologiques.

Du point de vue chimique, l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo $\overline{[b]}$ thiophène qui a servi de point de départ à nos recherches, offre deux possibilités de réactions :

1°) Condensations sur la fonction cétone, telles les réactions de GRIGNARD qui conduisent à des alcoylphényl-4 benzo $\overline{[b]}$ thiophènes. Une nouvelle synthèse d'éthyl-2 biphényles a été possible en effectuant une hydrogénation désulfurante sur ces composés. Il est à noter que lors de cette réaction le dérivé fluoré est défluoré.

2°) Condensations sur le méthylène en α de la fonction cétone qui nous ont permis d'obtenir des dérivés tels éthoxalyle, ester, aldéhyde, acétyl. Ces composés se présentent sous leur forme énolique comme le démontrent les R.M.N. Il est à noter que les réactions de caractérisation ne se font que sur les fonctions aldéhyde et acétyl mais pas sur la fonction cétone cyclique.

Ces réactions nous ont permis d'accéder à des composés thiophéniques dérivés des carbazoles, xanthonés, imidazoles, naphthalènes ...

Afin d'en connaître leurs éventuelles applications biologiques, nos composés ont été testés sur la leucémie, le poliovirus, la fièvre aphteuse ... Certains de ces dérivés présentent une activité importante qui permet d'envisager une application thérapeutique.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

DEGRADATION MICROBIOLOGIQUE
DES COMPOSES AROMATIQUES

Vu, le Président de Thèse

H. NORMANT

Vu et approuvé

Paris, le 8 Janvier 1970

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Paris

M. ZAMANSKY

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D. B. LANGMUIR.
J. amer. chem. Soc., 1948, 41, 1543
- 2 - H. ERLLENMEYER.
Bull. Soc. chim. biol. Paris, 1948, 30, 792.
- 3 - H. FRIEDMAN.
Nat. Res. Counc. Wash Pub, 1961, p. 206.
- 4 - a - P. MEUNIER - Bull. Soc. chim., 1945, 12, 517.
b - A. BURGER - Medicinal chem., vol. 1, Interscience, 1951.
c - A. BURGER - J. chem. Educ., 1956, 33, 362.
- 5 - A. HEFFTER.
Pflüg. Arch. ges Physiol., 1886, 39, 420.
- 6 - A. A. CHRISTOMANOS.
Biochem. Zbl., 1930, 229, 248.
- 7 - P. BACKERT.
Arch. exp. Path. Pharmac., 1939, 193, 79.
- 8 - A. A. CHRISTOMANOS.
Klin. Wschr., 1930, 9, 2354.
- 9 - G. HULTEN.
C. R. Soc. Biol. Paris, 1926, 95, 1068.
- 10 - M. AUROUSSEAU.
Prod. Pharm., 1958, 13, 189.
- 11 - B. URAKAWA.
Japan Pat., 178,444. Chem. Abstr., 1951, 45, 8210.
- 12 - M. MARTIN SMITH et S. T. REID,
J. Med. Pharm. Chem., 1959, 1, 507.
- 13 - E. M. CROOK et W. DAVIES.
J. Chem. Soc., 1937, p. 1697.

- 14 - G. V. COLES, J. T. MARTIN et R. J. W. BRYDE,
Rep. Agric. Hort. Res. sta. Bristol,
1956, p. 101.
- 15 - E. M. BOHM,
Hoppe Seyl. Z., 1941, 269, 17.
- 16 - L. H. WERNER, D. C. SCHROEDER et S. RICCA
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1675.
- 17 - J. SAM,
U. S. 3,316,259, 25 avril 1967 ; Chem. Abstr.,
1968, 68, 12855.
- 18 - J. SAM,
U. S. 3,316,258, 25 avril 1967 ; Chem. Abstr.,
1967, 67, 64413.
- 19 - J. LE BLEVEC,
C. R. Acad. Sci., 1966, 263, 817.
- 20 - M. SY et Ph. DAVID,
Bull. Soc. chim. (sous presse).
- 21 - V. SCHOMAKER et L. PAULING,
J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 1769.
- 22 - H. D. HARTOUGH et al.,
J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2639 ; ibid., 1947
69, 1012, 3093 ; ibid. 1948, 70, 867.
- 23 - P. et R. DAUDEL, N. P. BUUHOI et M. MARTIN,
Bull. Soc. chim. 1948, 15, 1202.
- 24 - L. F. FIESER et R. G. KENNELLY,
J. amer. chem. Soc., 1935, 57, 1611.
- 25 - P. CAGNIANT et D. CAGNIANT,
Bull. Soc. chim., 1953, p. 62.
- 26 - N. P. BUU HOI, N. KHOI, N. HOAN et N. D. XUONG,
J. Org. chem., 1949, 14, 802.
- 27 - F. LEDERER et G. OURISSON,
Bull. Soc. chim., 1965, p. 1298.
- 28 - D. H. BARTON, D. A. J. IVES et B. R. THOMAS,
J. chem. Soc., 1955, p. 2056.

- 29 - P.W. NEBER, A. BURGER et W. THIER,
Ann., 1936, 526, 277.
- 30 - B. LOEV
U.S. 3, 376, 342. Chem. Abstr., 1968, 69, 5467.
- 31 - A. LWOFF, M. SY, M. MAILLET, J. PAGES et Ph. DAVID,
Brevet français, 28 avril 1969, n° 69 13403 ;
19 mai 1969, n° 69 16123.
- 32 - H. TIEDTKE, Ber., 1909, 42, 621.
- 33 - A. COPE, A.A. d'ADDIECO, D.E. WHYTE et S.A. GLICK-
MAN,
Org. Synth., 1951, vol 31, p. 25.
- 34 - J.P. LECHARTIER,
Thèse de Doctorat d'Université, Paris, 1964.
- 35 - M.C. KLOETZEL, J.E. LITTLE et D.M. FRISH,
J. Org. chem., 1953, 18, 15511.
- 36 - E. BRAUDE et R.P. LINSTED,
J. chem. Soc., 1954, p. 3544.
- 37 - J.W. COOK et T.Y. JOHNSTON,
J. chem. Soc., 1950, p. 538.
- 38 - E. BUCHTA et W. KALLERT,
Ann. chem. 1952, 576, 3.
- 39 - W.S. JOHNSON, H.C.E. JOHNSON et J.W. PETERSON,
J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1360.
- 40 - H. WIELAND,
Ber., 1912, 45, 484.
- 41 - K. SISIDO et H. NOZAKI,
J. Soc. chem. Ind. Jap. 1945, 48, 12.
- 42 - K. SISIDO et H. NOZAKI,
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1609.
- 43 - E. BUCHTA et W. KALLERT,
Ann. chem. 1952, 576, 172.
- 44 - K. von AUWERS,
Ber., 1925, 58, 151.
- 45 - J. JACQUES et H.B. KAGAN,
Bull. Soc. chim., 1956, p. 128.

- 46 - J. ENGLISH et G. CAVAGLIERI,
J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 1088.
- 47 - J. P. QUILLET, A. DUPERRIER et J. DREUX,
Bull. Soc. chim., 1967, p. 255.
- 48 - P. SCRIBE et R. PALLAUD,
C. R. Acad. Sci., 1963, 256, 1120.
- 49 - V. N. IPATIEFF, H. PINES et R. C. OLBERG,
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 2123.
- 50 - N. C. DONO, H. J. PETERSON et G. S. SAINES,
chem. Rev., 1960, 60, 7.
- 51 - J. BOUGAULT, E. CATTEL et P. CHABRIER,
Bull. Soc. chim., 1940, 7, 781.
- 52 - G. R. PETTIT et E. E. van TAMELEN,
Org. React., vol. 12, 356.
- 53 - J. FEPELBERG et A. LOWING,
J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 101.
- 54 - H. NORMANT,
Chimie Organique, Masson, 1963.
- 55 - M. GUYOT,
Thèse Doctorat ès sciences, Paris, 1967.
- 56 - C. MENTZER, D. MOLHO et P. VERSIER,
C. R. Acad. Sci., 1951, 232, 1488.
- 57 - W. WISLICENUS,
Ber., 1887, 20, 589.
- 58 - H. R. SNYDER, L. A. BROOKS et S. H. SHAPIRO,
Org. Synth., coll. vol. 2, 1943, 531.
- 59 - W. S. JOHNSON et H. PASVIC,
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1363.
- 60 - E. CLEMMENSEN,
Ber., 1837, 46, 1837.
- 61 - a) K. von AUWERS, A. BOENNECKE, F. KROLLPFEIFFER
et G. PETER, 1915, 408, 212.
b) D. S. TARBELL, D. K. FUKUSHIMA et H. DAM, J. amer.
Soc., 1945, 67, 1643.
c) T. SAKAN et O. HAYAISHI, J. Inst. Polytech. Osaka City
univ., 1950, 1, n° 2, 31.

- 62 - K. von AUWERS et H. KOLLIGS,
chem. Ber., 1922, 55, 21.
- 63 - A. S. DREINING, S. N. NICKEL,
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3967.
- 64 - A. MICHAEL,
Org. React., vol. 10, p. 179.
- 65 - H. MINLON,
J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2478.
- 66 - K. CLARKE, G. RAWSON et R. M. SCROWSTON,
J. chem. Soc., 1969, 4, 537.
- 67 - W. CARRUTHERS, A. G. DOUGLAS et J. HILL,
J. chem. Soc., 1962, p. 704.
- 68 - S. NISHIMURA, M. NAKAMURA, M. SUZUKI et E. IMOTO,
Nippon Kagaku Zasshi, 1962, 83, 343 ; Chem.
Abstr., 1963, 59, 3862.
- 69 - J. SAM, U. S. 3, 316,258 (C1 260-247,1) ; Chem. Abstr.,
1967, 67, 6070.
- 70 - A. LWOFF et M. LWOFF,
Ann. Inst. Past., 1960, 98, 173.
- 71 - M. SY, Ch. PILET, M. NIEL, M. MAILLET et P. GORET,
Thér., 1965, 20, 1071.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	:	1
CHAPITRE I	: Préparation d' l'oxo-4 tétrahydro-4, 5, 6, 7 benzo /b/ thiophène et étude de ses dérivés	7
CHAPITRE II	: Réactions de GRIGNARD - Nouvelle synthèse d'éthyl-2 biphényles	19
CHAPITRE III	: Réactions en α de la cétone	29
CHAPITRE IV	: Activité biologique de certains dérivés synthétisés	55
CONCLUSION	:	63
BIBLIOGRAPHIE	:	65

